

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit  
(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg)

**Das Ansprechen auf therapeutischen Schlafentzug:  
Klinische und genetische Charakterisierung**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von  
Nina Trautmann

aus  
Ottweiler

2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent: Prof. (apl.) Dr. med. Michael Deuschle

*„Es wird Tag. Wieder mal geht eine der von mir so geliebten durchwachten Nächte zu Ende. [...]*

*Ich höre die Vögel wieder. Ich sehe, und ich denke wieder. [...]*

*Ich bin wieder frei.“*

*Peter Müller, Schlafentzug – Erfolgreich gegen Depressionen, 1995*

# INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG.....	3
1.1 Depression.....	3
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.1.2 Systematik und Diagnostik.....	3
1.1.3 Therapie.....	6
1.2 Therapeutischer Schlafentzug.....	10
1.2.1 Allgemeines.....	10
1.2.2 Prädiktoren für das Ansprechen.....	12
1.2.3 Erklärungsmodelle zum Wirkmechanismus.....	14
1.3 Aktuelle Studienlage.....	17
1.4 Ziele und Fragestellungen.....	19
2 MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1 Rahmenbedingungen und Studienteilnehmer.....	21
2.2 Studienablauf.....	23
2.3 Datenerhebung.....	24
2.4 Laboranalytik.....	26
2.5 Methoden der statistischen Analyse.....	27
2.5.1 Klinische Daten.....	27
2.5.2 Polygenetischer Risikoscore.....	28
3 ERGEBNISSE.....	30
3.1 Klinik.....	30

3.1.1	Response und Responseprädiktoren.....	30
3.1.2	Stimmung und Müdigkeit während des SE.....	31
3.1.3	Individuelle Symptome.....	36
3.1.4	Longitudinaler Verlauf von MADRS und BDI-II.....	40
3.2	Polygenetischer Risikoscore.....	43
4	DISKUSSION.....	45
4.1	Klinische Ergebnisse.....	45
4.1.1	Response und Response-Prädiktoren.....	45
4.1.2	Stimmung und Müdigkeit während des SE.....	47
4.1.3	Individuelle Symptome.....	49
4.1.4	Longitudinaler Verlauf von MADRS und BDI-II.....	50
4.2	Polygenetischer Risikoscore.....	52
4.3	Limitierungen der Studie.....	53
4.4	Schlussfolgerung.....	54
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	60
7	LEBENS LAUF.....	79
8	DANKSAGUNG.....	80

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
ANOVA	Varianzanalyse, engl. für <i>Analysis of Variance</i>
BDI-II	<i>Beck Depression Inventory-II</i>
BMAL1	Engl. für <i>Brain and Muscle ARNT-like 1</i>
CBASP	Engl. für <i>Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy</i>
CLOCK	Genkomplex, der den circadianen Rhythmus steuert (engl. für <i>Circadian Locomotor Output Cycles Kaput</i> )
CRY	Engl. für <i>Cryptochrome</i>
D-MEQ	Deutsche Version des <i>Morningness-Eveningness-Questionnaire</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. für <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5</i>
DV	Tageszeitliche Stimmungsschwankung (engl. für <i>Diurnal Variation</i> )
EKT	Elektokrampftherapie
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie (engl. für <i>Genome-wide Association Study</i> )
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IPT	Interpersonelle Therapie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i>
Non-REM	Engl. für <i>Non-Rapid Eye Movement</i>
PER	Engl. für <i>Period</i>
PGC MDDII	<i>Psychiatric Genomics Consortium MDDII</i>
PIDS-SA	<i>Persönliches Inventar für Depression und SAD</i>
PRS	Polygenetischer Risikoscore (engl. für <i>Polygenic Risk</i> )

	<i>Score)</i>
REM	Engl. für <i>Rapid Eye Movement</i>
RNA	Ribonukleinsäure (engl. für <i>Ribonucleic Acid</i> )
SCID-II	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders</i>
SE	Schlafentzug, therapeutischer
SLEDGE EXPRESS	SLEEp Deprivation and GEne EXPRESSIon
SNP	Engl. für <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SPA	Schlafphasenverschiebung (engl. für <i>Sleep Phase Advance</i> )
SSRI	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (engl. für <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> )

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Depression

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Depression, mit weltweit über 300 Millionen Betroffenen, stellt eine der weltweit größten Herausforderungen an das Gesundheitssystem sowie einen der häufigsten Gründe für Arbeitsunfähigkeit dar (World Health Organisation [WHO], 2017b). Nach Zahlen der „Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010“ (GBD 2010) nimmt die Depression, unter den Belastungen durch psychiatrische Erkrankungen, den weltweit größten Anteil ein (Whiteford et al., 2013). Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer und leiden gleichzeitig häufiger an Rückfällen und einer inkompletten Remission (Kuehner, 2003). Die weltweite Prävalenz wird auf 4,4 % geschätzt und erreicht ihren Peak im hohen Erwachsenenalter (bei Frauen zwischen 55 und 74 Jahren bei 7,5 %, bei Männern in dieser Altersklasse bei 5,5 %; World Health Organisation [WHO], 2017a).

Die Ätiopathogenese der Depression ist, genauso wie ihr klinisches Bild (siehe Kapitel 1.1.2), heterogen. Die Heritabilität, die mit mindestens 31 - 42 % angegeben wird (Sullivan et al., 2000) ist als hoch einzuschätzen, und erhöht die Vulnerabilität von Menschen, die ungünstigen Umweltfaktoren ausgesetzt sind. Hierzu gehören beispielsweise ein niedriger sozioökonomischer Status, erhöhte Stress-Exposition oder stressauslösende Ereignisse (Kendler et al., 1995).

Bei vielen Patienten entsteht ein „Teufelskreis“: Die Symptomatik und negativen Kognitionen verschlimmern sich durch die mit der Erkrankung einhergehenden Dysfunktion, wodurch sich die Beeinträchtigung der Patienten (z. B. in sozialer Interaktion), sowie die soziale Isolation, verschlimmert (Roepke & Seligman, 2016).

### 1.1.2 Systematik und Diagnostik

Der Begriff der „Depression“ wird in dieser Arbeit im Sinne einer episodenhaften oder rezidivierenden depressiven Störung verstanden.



Die früher übliche Unterteilung in „endokrine“ und „psychogene“ Depression wurde zugunsten der Einteilung nach Schweregrad, Symptomatik, Erkrankungsdauer und Rückfallmuster eingestellt. So ist die „endokrine“ Depression heutzutage am ehesten mit der Depression mit somatischen Symptomen bzw. dem melancholischen Subtyp gleichzustellen.

Die Depression wird gemäß der zehnten Ausgabe der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10; World Health Organization [WHO], 1993) zu den affektiven Störungen gezählt. Diese werden unterteilt in die manische Episode (F30), bipolar affektive Störung (F31), depressive Episode (F32), rezidivierende depressive (D33), anhaltende affektive (F34) sowie sonstige (F38) und nicht näher bezeichnete affektive Störungen (F39).

Tabelle 1: ICD-10-Klassifikation affektiver Störungen

<b>F 30 Manische Episode</b> F30.0 Hypomanie F30.1 Manie ohne psychotische Symptome F30.2 Manie mit psychotischen Symptomen F30.8 Sonstige manische Episoden F30.9 Manische Episode, nicht näher bezeichnet	<b>F34 Anhaltende affektive Störung</b> F34.0 Zykllothymia F34.1 Dysthymia F34.8 Sonstige anhaltende affektive Störungen F34.9 Anhaltende affektive Störung, nicht näher bezeichnet
<b>F 31 Bipolare affektive Störung</b> F31.0 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> F31.1 Unterteilung nach Schwere und  - Vorhandensein von psychotischen Symptomen  F31.5 </div> F31.6 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig gemischte Episode F31.7 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig remittiert F31.8 Sonstige bipolare affektive Störungen F31.9 Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	<b>F38 Andere affektive Störungen</b> F38.0 Andere einzelne affektive Störungen F38.1 Andere rezidivierende affektive Störungen F38.8 Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen
<b>F32 Depressive Episode</b> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> F32.0 Unterteilung nach Schwere und  - Vorhandensein von psychotischen Symptomen  F32.3 (nur bei der schweren Form) </div> F32.8 Sonstige depressive Episoden F32.9 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	<b>F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung</b>
<b>F33 Rezidivierende depressive Störung</b> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> F33.0 Unterteilung nach Schwere und  - Vorhandensein von psychotischen Symptomen  F33.3 (nur bei der schweren Form) </div> F33.8 Sonstige rezidivierende depressive Störungen F33.9 Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	

Eine depressive Episode ist definiert über die Hauptsymptome der gedrückten Stimmung, Antriebsminderung und Freud- bzw. Interessenverlust. Zusätzlich treten Nebensymptome auf wie Konzentrationsminderung, verringertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuld- und Minderwertigkeitsgefühle, Gefühle der Hilfslosigkeit und Hoffnungslosigkeit sowie Suizidalität. Häufig treten weiterhin somatische Symptome wie Appetitminderung (auch häufig mit konsekutivem Gewichtsverlust), Libidoverlust, psychomotorische Hemmung, Früherwachen sowie Ein- und Durchschlafstörungen bis zur Schlaflosigkeit auf.

Je nach Anzahl der auftretenden Haupt- und Nebensymptome wird zwischen der leichten (zwei Haupt- und zwei Nebensymptome), mittleren (zwei Haupt- und drei bis vier Nebensymptome) und schweren (drei Haupt- und mindestens fünf Nebensymptome) depressiven Episode unterschieden. Bei der leichten und mittleren Episode wird weiterhin kodiert, ob zusätzlich ein somatisches Syndrom vorliegt, bei der schweren Episode wird das (Nicht-)Vorhandensein von zusätzlichen psychotischen Symptomen angegeben. Um die Diagnosekriterien zu erfüllen, müssen die Symptome mindestens für 14 Tage bestanden sein; bei der schweren depressiven Episode kann die Diagnose bereits nach kürzerem Verlauf vergeben werden (World Health Organization [WHO], 1993).

Leidet ein Patient im Verlauf an mindestens zwei depressiven Episoden (bei Abwesenheit von manischen Episoden), wird eine rezidivierende depressive Störung kodiert; sobald eine manische Episode auftritt, spricht man von einer bipolaren Störung. Eine depressive Störung wird bei einer länger als 2 Jahre bestehenden Episodendauer als chronisch angesehen. Als Dysthymie wird die mindestens über zwei Jahre bestehende, dauerhafte Verstimmung bei Patienten bezeichnet, die die Kriterien einer depressiven Episode nicht erfüllen. Tritt bei einem an einer Dysthymie leidenden Patienten zusätzlich eine depressive Episode auf, die die Diagnosekriterien erfüllt, wird laut des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-V; American Psychiatric Association, 2013) von einer *Double Depression* gesprochen. Bei anhaltender Instabilität der Stimmung, bei der weder Kriterien für eine depressive noch für eine bipolare Störung erfüllt sind, spricht man von einer Zykllothymie.

Werden bei einem Patienten entsprechende Haupt- und Nebensymptome festgestellt, muss zunächst ausgeschlossen werden, ob deren Genese im Rahmen einer somatischen oder einer anderen psychiatrischen Diagnose liegt. Ist dies nicht der Fall, erfolgt die Diagnosestellung nach oben genannter Systematik anhand des psychopathologischen Befundes und (fremd-)anamnestischer Angaben.

Um die Diagnosestellung zu unterstützen und den Therapieverlauf zu quantifizieren, werden Fragebögen eingesetzt. Hierbei werden zwischen Eigenbeurteilungsfragebögen, wie bspw. dem *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck et al., 1996) und Fremdbeurteilungsbögen, wie bspw. dem *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS; Montgomery & Asberg, 1979) oder dem *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS; Hamilton, 1960) unterschieden.

### 1.1.3 Therapie

Die Therapie depressiver Störungen richtet sich nach der individuellen Symptomausprägung. Zu Beginn der Behandlung steht in der Regel der Aufbau eines positiven therapeutischen Bündnisses zwischen Patient und Behandler sowie die ausführliche Psychoedukation. Die Therapie zielt zunächst auf Symptomreduktion und die Verbesserung des psychosozialen Funktionsniveaus (Akuttherapie) ab, woraufhin die Phase der Stabilisierung des therapeutischen Effekts folgt. Den Abschluss der Therapie bildet die Rezidivprophylaxe (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015). Niederschwellige psychosoziale Interventionen können im Sinne eines „Stufenplans“ bei leichten depressiven Episoden eingesetzt werden, zeigen jedoch auch bei mittleren und schweren depressiven Episoden mindestens genauso gute Ergebnisse (Bower et al., 2013). Bei der mittleren und schweren Form stützt sich die Therapie erstrangig auf Psychopharmaka, Psychotherapie sowie deren Kombination (Hegerl et al., 2004).

Die verfügbaren antidepressiven Stoffklassen werden nach ihrem Wirkmechanismus (insbesondere bei neueren Präparaten) bzw. ihrer chemischen Struktur (insbesondere bei älteren Präparaten) unterteilt.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI für engl. *Selective Serotonine Reuptake Inhibitor*) bewirken eine Wiederaufnahmehemmung des Serotonins in die

Präsynapse und somit eine Erhöhung der Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt. Nebenwirkungen treten meist in den ersten 1-2 Wochen der Behandlung auf und umfassen typischerweise Übelkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Agitiertheit und sexuelle Funktionsstörungen (Edwards & Anderson, 1999).

Trizyklische Antidepressiva bewirken eine noradrenerge und serotoninerge Wiederaufnahmehemmung. Da jedoch zahlreiche weitere, unter anderem cholinerge Rezeptoren geblockt werden, kann es hier zu anticholinergen Nebenwirkungen kommen (Dawson & Buckley, 2016).

Obgleich sich in Studien keine Überlegenheit von SSRI gegenüber Trizyklika zeigte, werden sie diesen aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils – und somit auch der niedrigeren Abbruchquote – dennoch in der Regel vorgezogen (MacGillivray et al., 2003). Weiterhin sind SSRI im Falle einer Überdosis sicherer als Trizyklika (Peretti et al., 2000). Ähnlich wirken die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (wie Venlafaxin und Duloxetin), die sich entsprechend auf das serotoninerge und noradrenerge System auswirken.

Die Monoaminoxidaseinhibitoren bergen insbesondere ein hohes Interaktionspotential, sodass bspw. in Kombination mit SSRI die Gefahr der Entstehung eines zentralen Serotoninsyndroms erhöht sein kann (Volpi-Abadie et al., 2013).

Über die oben genannte Gliederung hinaus stehen unter anderem Agomelatin zur Verfügung, welches die dopaminerge und noradrenerge Neurotransmission verstärkt und sich als Melatoninrezeptorantagonist positiv auf Schlafstörung auswirkt (Taylor et al., 2014), sowie Bupropion, das die Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahme selektiv hemmt (Maneeton et al., 2013). Die intravenöse Gabe von Ketamin hat sich sogar bei therapieresistenter Depression als effektiv gezeigt und führt zu einer raschen antidepressiven und antisuizidalen Wirkung, die allerdings nur für ca. 1-2 Wochen anhält (Coyle & Laws, 2015). Die phytotherapeutische Behandlung, bspw. mit Johanniskraut-Präparaten, ist aufgrund einer widersprüchlichen Datenlage umstritten, jedoch wird von einer Wirksamkeit bei leichter bis mittelstarker Symptomatik ausgegangen (Linde et al., 2008). Als CytochromP450-Induktor kann

dieses jedoch zur Wirkungsbeeinträchtigung zahlreicher Wirkstoffe führen, und muss daher mit großer Vorsicht eingesetzt werden (Markowitz et al., 2003).

Obgleich die meisten Antidepressiva in der Regel erst nach 6-8 Wochen ihre volle Wirksamkeit zeigen, gilt das Ausbleiben einer Wirkung nach 2-4 Wochen als Prädiktor für das Ausbleiben des Therapieerfolgs (Szegedi et al., 2003). Die Umstellung des Präparats bei ausbleibendem Therapieerfolg scheint jedoch der Fortführung des initialen Medikaments nicht überlegen (Bschor & Baethge, 2010). Die kombinierte Gabe zweier Antidepressiva ist möglich, jedoch muss das hiermit einhergehende erhöhte Risiko des Eintretens eines Serotoninsyndroms beachtet werden (Volpi-Abadie et al., 2013). Bei mangelndem Wirkeintritt kann die Therapie mit Lithium (Crossley & Bauer, 2007), Schilddrüsenhormonen (Nierenberg et al., 2006) oder mit atypischen Antipsychotika wie Aripiprazol oder Quetiapin „augmentiert“ werden, wobei für Lithium die besten Evidenzen vorliegen (Bauer et al., 2010; Nelson et al., 2014).

Sowohl die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) als auch die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) sind als psychotherapeutische Interventionen in ihrer Wirksamkeit gut belegt (Churchill et al., 2001; Butler et al., 2006; Cuijpers et al., 2011). Die KVT basiert darauf, dass Patienten erlernen, die durch ihre Erkrankung entstandenen kognitiven Verzerrungen zu erkennen, und diese, mit Hilfe von Verhaltensübungen, in einen Kontext zu setzen und durch neue, positive Erfahrungen zu ersetzen (Beck et al., 1987). Die KVT ist durch ihre gute Wirksamkeit weit verbreitet, eine Überlegenheit gegenüber anderen Formen der Psychotherapie konnte jedoch bisher nicht belegt werden (Wampold et al., 2002; Baardseth et al., 2013). Die IPT fokussiert sich auf die psychosozialen Umstände der Patienten, die an der Genese der Erkrankung beteiligt sind (Klerman et al., 1984). Die CBASP (engl. für *Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy*), die spezifisch für die chronische Depression entwickelt wurde (Hautzinger, 2008), zielt insbesondere auf sozial-interpersonelles Lernen ab.

Obgleich die Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie bei Patienten mit leichter bis mittlerer Depression keine deutliche Überlegenheit gegenüber den jeweiligen Einzelbehandlungen zeigt, ist die Kombinationsbehandlung bei Patienten

mit einer chronischen depressiven oder Therapie-resistenten Störung sowie bei Patienten, die an einer Dysthymie leiden, zu empfehlen (Hegerl et al., 2004).

Darüber hinaus stehen nichtmedikamentöse, somatische Therapien zur Verfügung. Hierzu zählt die Elektrokrampftherapie (EKT), die Anwendung bei schwerer, Therapie-refraktärer Depression findet und bei hohen Raten des Therapie-Ansprechens eine rasche Wirkung zeigt. Eine EKT-Behandlungsserie besteht in der Regel aus etwa 10 Einzelsitzungen, bei denen in Kurznarkose je ein ca. 30-90 Sekunden andauernder Krampfanfall generiert wird (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015). Die bilaterale Stimulation hat sich der unilateralen gegenüber als effektiver gezeigt, genauso wie die höhere gegenüber der niedrigeren Dosierung. Die effektiveren Formen führen jedoch zu mehr transienten mnestischen Störungen, sodass eine unilaterale Stimulation der nicht-dominanten Hirnhälfte mit Titration der Dosis individuell erwogen werden sollte (UK ECT Review Group, 2003). Die transkranielle Magnetstimulation stellt ein weiteres, neueres und nichtinvasives Verfahren mit bisher vielversprechenden Studienergebnissen dar; hierbei werden kortikale Neurone über mehrere Wochen wiederholt über ein Magnetfeld stimuliert (Kedzior et al., 2015).

Die Chronotherapeutika, die ihren therapeutischen Effekt über den Eingriff in den circadianen Rhythmus der Patienten ausüben, zählen ebenfalls zu den nichtmedikamentösen Therapien. Zu dieser Kategorie zählt die Schlafphasenverschiebung (SPA, engl. für *Sleep Phase Advance*), bei der die Schlafphase des Patienten vorgezogen und anschließend täglich um eine Stunde nach hinten verschoben wird, bis der erwünschte Schlaf-Wach-Rhythmus erreicht ist (Berger et al., 1997). Ein weiteres Chronotherapeutikum stellt die Lichttherapie dar, bei der Patienten über zwei bis vier Wochen einer Lichtbestrahlung mit mindestens 2.500 Lux ausgesetzt werden (Lam & J. Levitt, 1999). Diese Therapieform ist insbesondere für die saisonale Form der Depression gut belegt (Golden et al., 2005).

Ebenso zählt der Therapeutische Schlafentzug (SE) zu den Chronotherapeutika. Aufgrund dessen zentraler Rolle in dieser Arbeit wird auf diesen im folgenden Kapitel ausführlich eingegangen.

### 1.2 Therapeutischer Schlafentzug

#### 1.2.1 Allgemeines

Die ersten Beschreibungen der positiven Wirkung der Schlaflosigkeit auf psychische Erkrankungen gehen auf Johann Christian August Heinroth zurück. Dieser beschrieb 1818 in seinem Werk *Lehrbuch der Störungen des Seelenerlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung* eine sedierende Wirkung des Schlafentzuges bei manischen und psychotischen Störungen; seine Ausführungen waren jedoch vage und es bleibt zudem unklar, ob er die Methode jemals therapeutisch einsetzte (Steinberg & Hegerl, 2014).

Die erste konkrete Beschreibung des antidepressiven Effekts der verlängerten Wachsamkeit erfolgte 1959 im Rahmen einer Fallstudie (Schulte, 1959). Die ersten Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit des Schlafentzuges wurden daraufhin in den 1970er Jahren veröffentlicht (Pflug & Tölle, 1971a, 1971b). Es folgte eine Reihe von Studien, die den klinischen Effekt des therapeutischen Schlafentzuges bestätigten (van den Burg & van den Hoofdakker, 1975; Larsen et al., 1976; Svendsen, 1976).

Schlafentzug zeigt bei etwa 50 - 70 % der depressiven Patienten eine antidepressive Wirkung (Benedetti & Colombo, 2011; Gillin, 1983; Wu & Bunney, 1990). Obgleich sich viele Studien zu SE in der Durchführung der Therapie sowie dem Charakter und der Größe des Patientenkollektivs unterscheiden, zeigen die Responderaten (der Begriff *Response* wird in dieser Arbeit im Sinne eines unmittelbaren Ansprechens auf den SE verwendet) durchgehend eine hohe Übereinstimmung (Boland et al., 2017). Der antidepressive Effekt tritt, im Gegensatz zur medikamentösen Therapie, meist am Folgetag ein, hält jedoch meist nur bis zur nächsten Schlafphase an (Benedetti & Colombo, 2011). Teilweise werden jedoch auch Tag-2-Responder (Hemmeter et al., 2010) sowie komplette Remissionen beschrieben (Svendsen, 1976). Durch seinen schnellen Effekt stellt der SE somit eine optimale Option dar, um die Wirklatenz medikamentöser antidepressiver Therapie zu überbrücken. Der antidepressive Effekt kann weiterhin durch die Kombination mit anderen Chronotherapeutika oder durch wiederholte Anwendung

verlängert werden (Benedetti et al., 2007). Da der einmalige SE sich in älteren Studien im Langzeitverlauf als weniger effektiv als wiederholter SE gezeigt hat (Svendsen, 1976), mangelt die Literaturlage an aktuellen Untersuchungen zum Langzeitverlauf des SE. Während zahlreiche Studien sich mit den Unterschieden zwischen Respondern und Non-Respondern auf der Ebene der Prädiktoren beschäftigen (s. Kapitel 1.2.2), mangelt es an Studien, die diese Dichotomie im Langzeitverlauf beleuchten. Ein eventuell abweichender Verlauf zwischen Respondern und Non-Respondern könnte dabei unter Umständen Aufschluss über die Wirkmechanismen des SE geben.

Die Ergebnisse hinsichtlich des Befindens während des SE unterscheiden sich stark in der Angabe des Zeitpunktes der ausgeprägtesten antidepressiven Wirkung. Dieser wurde sowohl für die zweite Hälfte der Nacht (Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999), den frühen Morgen (Kuhs & Tölle, 1991) und die frühen Mittagsstunden des Folgetags beschrieben (Wu & Bunney, 1990). Jedoch wurde der Verlauf des Befindens während des SE insgesamt selten untersucht (Fähndrich, 1982; Bouhuys et al., 1990; Haug, 1992), wobei es hier auch hinsichtlich einer Differenzierung des Verlaufs bei SE-Respondern und Non-Respondern an aktuellen Untersuchungen mangelt. Untersuchungen aus den 1980-er Jahren beschreiben, dass die Verläufe der Stimmung bei Respondern und Non-Respondern in den frühen Morgenstunden beginnen, sich zu differenzieren (Kuhs & Tölle, 1991). Die Müdigkeit während der Therapie steigt bei Respondern sowie Non-Respondern etwa gleichermaßen an (Bouhuys et al., 1995).

Schlafentzug wirkt darüber hinaus auf multiple Symptomkomplexe: Neben einer Verbesserung von Stimmung und psychomotorischer Unruhe (Larsen et al., 1976; Pflug & Tölle, 1971b; Svendsen, 1976), Anspannung, Angst (Larsen et al., 1976; Szuba et al., 1991) und Feindseligkeit (Szuba et al., 1991) ist die Reduktion von Schlafstörungen (Svendsen, 1976) und Suizidalität beschrieben (Pflug & Tölle, 1971b; Svendsen, 1976). Letztere Symptomverbesserung konnte jedoch nicht durchgängig beobachtet werden (Rudolf & Tölle, 1978; Fähndrich, 1981). Wenngleich die Verbesserung einzelner Symptome durch SE mehrfach untersucht wurde, gibt es wenige Studien, die Symptomausprägungen zwischen Respondern



und Non-Respondern verglichen, die jedoch keine wesentlichen Unterschiede zu zeigen scheinen (Fähndrich, 1982). Jedoch mangelt es der Literatur an Studien, die die Wirksamkeit des SE auf einzelne Symptome bei Respondern und Non-Respondern vergleichen.

Es wird zwischen totalem und partiellem SE unterschieden, bei dem die Wachheit sich auf eine Nachthälfte beschränkt. Der partielle SE geht in der Regel mit einer höheren Toleranz der Patienten einher und zeigt genauso große Effekte wie der totale SE; die Wirkung des partiellen SE scheint etwas größer zu sein, wenn die Durchführung in der zweiten Hälfte der Nacht stattfindet (Hemmeter et al., 2010). Dies spricht dafür, dass nicht nur die Schlafdauer, sondern auch die zeitliche Abstimmung des SE eine wichtige Rolle bei dessen Wirksamkeit einnimmt (Sack et al., 1988). Kurze Schlafphasen (*Naps*) können die Wirkung des SE schädigen, insbesondere, wenn diese am darauffolgenden Morgen auftreten (Wiegand et al., 1993).

Die Durchführung geht ohne Nebenwirkungen einher, mit Ausnahme von Müdigkeit am Folgetag. Kontraindiziert ist die Therapie, aufgrund des Senkens der Krampfschwelle durch Schlafmangel, bei Patienten mit Epilepsie-Anamnese (Nakken et al., 2005). Ebenso muss der Einsatz des SE bei Patienten mit psychotischen Symptomen und Panikattacken sorgfältig erwogen werden (Dallasperia & Benedetti, 2015).

### 1.2.2 Prädiktoren für das Ansprechen

Nachdem die Wirksamkeit des SE wiederholt bestätigt wurde, wurde vermehrt untersucht, welche Patienten, in Hinblick auf die Nosologie ihrer Erkrankung, am meisten von der Therapie profitieren (Fähndrich, 1981; Barbini et al., 1998). In diesem Kapitel werden die am häufigsten in der Literatur diskutierten Einflussfaktoren auf das Ansprechen auf SE thematisiert; die Datenlage hierzu ist jedoch, aufgrund heterogener Methoden der Studien, nicht einheitlich.

Es entstand der Konsens, dass SE insbesondere bei Patienten wirksam ist, die an einer „endogenen Depression“ leiden (Pflug & Tölle, 1971a, 1971b; Svendsen, 1976). Eine Eigenschaft, über deren Einfluss auf das SE-Ansprechen ebenso ein Konsens

besteht, ist der tageszeitlichen Zyklus der Stimmung (im Folgenden DV für engl. *Diurnal Variation*). Viele Ergebnisse sprechen dafür, dass Patienten mit einer positiven DV (einem Stimmungstief am Morgen und einer Aufhellung am Abend) besonders gut auf SE ansprechen (Elsenga & Van den Hoofdakker, 1987; Reinink et al., 1990; Haug, 1992; Reinink et al., 1993; Martiny et al., 2013). Einige Studienergebnisse sprechen weiterhin dafür, dass Patienten, die an einer bipolaren Depression leiden, besonders von der Therapie profitieren (Barbini et al., 1998; Fähndrich, 1981; Szuba et al., 1991), wobei dem entgegengesetzt viele Studien keinen unterschiedlichen Effekt des SE zwischen bipolar und unipolar depressiven Patienten finden konnten (Svendsen, 1976; Elsenga & Van den Hoofdakker, 1987; Martiny et al., 2012).

Während die Datenlage weitestgehend gegen einen Einfluss des Geschlechts auf das SE-Ansprechen spricht (Fähndrich, 1981; Svendsen, 1976; Elsenga & Van den Hoofdakker, 1987; Haug, 1992; Reinink et al., 1993), teilt sich die Datenlage bezüglich eines Einflusses des Alters auf in Beschreibungen eines besseren Effekt bei jüngeren (Pflug & Tölle, 1971b; Clark & Golshan, 2007) und älteren Patienten (Rudolf & Tölle, 1978) sowie der Abwesenheit eines Einflusses des Alters (Fähndrich, 1981; Haug, 1992; Holsboer-Trachsler & Ernst, 1986). Wenngleich wenig untersucht, gibt es Hinweise auf ein besseres SE-Ansprechen bei Patienten, die ein hohes Alter bei Ersterkrankung aufweisen (Rudolf & Tölle, 1978). Der Einfluss des Alters bei Ersterkrankung auf das Ansprechen auf SE wurde bisher einmalig, hingehend eines höheren Alters bei Ersterkrankung bei Respondern beschrieben (Rudolf & Tölle, 1978).

Einen weiteren, viel diskutierten potentiellen Einflussfaktor auf das SE-Ansprechen stellt die initiale Depressionsschwere dar. Während diese laut vieler Studien keinen Einfluss auf das SE-Ansprechen hat (van den Burg & van den Hoofdakker, 1975; Szuba et al., 1991; Haug, 1992; Clark & Golshan, 2007), beschreiben andere ein besseres Ansprechen bei schwerer betroffenen Patienten (Rudolf & Tölle, 1978; Reinink et al., 1990).

Über klinische Parameter hinausgehend zeigte sich hinsichtlich der Schlafarchitektur, dass Patienten mit einem depressions-typischen Schlafmuster

besser respondieren als solche, bei denen dieses nicht vorliegt (Duncan et al., 1980; Riemann & Berger, 1990). Es hat sich weiterhin ein Zusammenhang zwischen einem höheren *Delta-Schlaf-Ratio* und einem bessere Ansprechen auf SE gezeigt (Nissen et al., 2001); *Delta-Schlaf-Ratio* beschreibt den Quotienten aus langsamen Wellen der ersten und der zweiten Non-REM-Schlafphase (für engl. *Non-Rapid Eye Movement*). Dieses Ergebnis spricht wiederum für eine weniger ausgeprägte biologische Festigung der Depression in Respondern.

Insgesamt ist eine Vielzahl an biologischen und endokrinologischen Veränderungen festgestellt worden, die durch SE auftreten, wie beispielsweise die Erhöhung von Kortisol im Serum und Urin (Baumgartner, Riemann, et al., 1990; Bouhuys et al., 1990) oder die Erhöhung der Konzentrationen des Thyroidea-stimulierenden Hormons sowie von Triiodthyronin (David et al., 2000) und Thyroxin (Baumgartner, Gräf, et al., 1990; Baumgartner, Riemann, et al., 1990). Jedoch wird bei den meisten biochemischen Veränderungen kein prädiktiver Wert für das Ansprechen auf SE angenommen (Kuhs & Tölle, 1991). Weiterhin wurde beschrieben, dass höhere Konzentrationen des Zytokins Interleukin-6 im Serum mit einer schlechteren SE-Response korrelieren (Benedetti et al., 2002). Dieses ist, ebenso wie unter anderem Interleukin-2, bei depressiven Patienten generell erhöht (Maes et al., 1995), wobei der Zusammenhang zwischen immunologischen Parametern und der Depression bzw. deren Therapie noch größtenteils unklar bleibt (Benedetti et al., 2002).

### 1.2.3 Erklärungsmodelle zum Wirkmechanismus

Die Frage nach dem Wirkmechanismus hinter dem SE bleibt nach wie vor unbeantwortet. Es wurden jedoch zahlreiche Theorien hierzu formuliert, über die dieses Kapitel eine kurze Übersicht geben wird.

Das *Zwei-Prozess-Model* (Alexander A. Borbély et al., 2016), das sich auf die Schlaf-Homöostase bezieht, beschreibt die Interaktion zwischen zwei „Prozessen“, die gemeinsam die Regulation des Non-REM-Schlafs modulieren. Dies sind der *Prozess S*, der das Schlaf-Bedürfnis darstellt, sich bei Wachheit auf- und im Non-REM-Schlaf abbaut, und *Prozess C*, der *Prozess S* circadian moduliert.

Das *S-Defizienz-Modell* besagt, dass depressive Patienten unter einem Aufbau von *Prozess S* leiden (sich also Schlafdrang aufstaut) während *Prozess C* unverändert bleibt, und dass SE vorübergehend die Level von *Prozess S* normalisiert, dieses durch die Erholungsnacht jedoch wieder in seinen Grundzustand zurückkehrt (A. A. Borbély & Wirz-Justice, 1982). Neuere Untersuchungen greifen diese Theorie insoweit auf, dass sie diese auf neurobiologische Ebene übertragen (Tononi & Cirelli, 2006; Bushey et al., 2011).

Die *Hypothese des Internalen Zusammenkommens (Internal Coincidence Hypothesis)* baut auf der Idee der SPA (Wehr et al., 1979) auf und beschreibt, dass depressive Patienten – durch einen inadäquaten und depressiogenen Zusammenhang zwischen dem circadianen Rhythmusgeber und dem Schlaf-Wach-Zyklus – nicht entsprechend ihrer biologischen Uhr schlafen (Wehr & Wirz-Justice, 1981). Es wird hier weiterhin angenommen, dass durch SPA die „kritische Phase“ des häufig morgendlichen Stimmungstiefs in die Schlafphase fällt und somit vermieden wird. Eine weitere These besagt, dass SE die Übererregbarkeit depressiver Patienten durchbricht (van den Burg & van den Hoofdakker, 1975).

Weiterhin führt SE zu Veränderungen in der Schlafarchitektur. Während Vogel et al. (1975) einen antidepressiven Effekt nach reinem REM-SE (engl. für *Rapid Eye Movement*) beschrieben, gehen aktuellere Untersuchungen davon aus, dass der antidepressive Effekt des SE eher einem Unterdrücken von Non-REM-Schlaf geschuldet ist (Beersma & van den Hoofdakker, 1992).

Äquivalent zur Wirkweise antidepressiver Medikation wird davon ausgegangen, dass auch SE auf verschiedene Neurotransmittersysteme, wie das serotoninerge, monoaminerge und glutamaterge System, wirkt (Dallaspèzia & Benedetti, 2015; Dopierala & Rybakowski, 2015). Zahlreiche Studien beschreiben Systeme, die nicht nur die Neurotransmission selbst, sondern auch diese beeinflussende Mechanismen betreffen (Benedetti, 2012). Weiterhin führt SE zur Erhöhung von verschiedenen Metaboliten (Serotonin, Taurin, Tryptophan, Acylcarnitin, sowie verschiedene Lipide) im Plasma (Davies et al., 2014).

Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, beeinflusst SE weiterhin hormonale Kreisläufe. Ein mögliches Erklärungsmodell für diese Änderungen ist eine gesteigerte Aktivität

von adrenergen Rezeptoren (die die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse stimulieren) durch den SE. Weiterhin wäre denkbar, dass SE die dopaminerge Aktivität erhöht, was zu einer Reduktion von Prolaktin während des SE führt (Baumgartner, Riemann, et al., 1990). Jedoch muss beachtet werden, dass der Zusammenhang zwischen dem SE-Ansprechen und der hormonalen Änderungen ein indirekter ist und somit die hormonalen Veränderungen ggf. nicht dem eigentlichen Wirkmechanismus hinter SE entsprechen, sondern lediglich eine Antwort auf diesen darstellten (David et al., 2000).

In den letzten Jahrzehnten fokussierten sich die Untersuchungen nach den Mechanismen hinter dem SE zunehmend mehr auf dessen Einfluss auf die Genexpression. So besagt eine aktuelle Untersuchung zur Wirksamkeit von SE, dass die bei depressiven Patienten gestörte Expression der *Clock*-Genen (engl. für *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) durch diesen zurückgesetzt wird (Blynn G. Bunney & Bunney, 2013). Diese kodieren Proteinkomplexe, die die circadiane molekulare Uhr steuern. Dies sind im Wesentlichen die Komplexe CLOCK/BMAL1 (aus den Proteinen CLOCK und BMAL1, engl. für *Brain and Muscle ARNT-like 1*) und PER/CRY (aus den Proteinen PER, engl. für *Period* und CRY, engl. für *Cryptochrome*), die über Rückkopplungsmechanismen in Verbindung stehen. Schlafentzug wirkt sich über die Regulation der Genexpression unter anderem auf Proteine aus, die oben genannte Komplexe aufbauen (Wisor et al., 2008; Ackermann et al., 2013; Arnardottir et al., 2014; Orozco-Solis et al., 2017), wobei die Datenlage sich hinsichtlich der Richtung der Effekte teilweise widerspricht (Wisor et al., 2008; Orozco-Solis et al., 2017).

Der SE wirkt sich über seinen Einfluss auf die Genexpression auf vielschichtige Weise auf verschiedene Systeme, wie die Neurotransmission, die neuronale Plastizität (Maret et al., 2007) und Neurogenese (Grassi Zucconi et al., 2006) im Gehirn aus. Viele der transkriptionalen Änderungen durch SE steuern auch Abläufe in der Leber an (Maret et al., 2007). Es konnten somit viele Kandidatengene als essenziell in der Wirksamkeit von SE vorgeschlagen werden, wie beispielsweise Homer1, das möglicherweise eine Rolle in der Ätiologie der Depression einnimmt (Rietschel et al., 2010) und durch SE hochreguliert wird (Maret et al., 2007).

### 1.3 Aktuelle Studienlage

Therapeutischer Schlafentzug bietet durch seinen rapiden antidepressiven Effekt ein optimales Modell, um die Mechanismen hinter der Depression zu studieren. Trotz der vielen bisher geäußerten Theorien zu dessen Wirksamkeit konnte jedoch noch kein Mechanismus identifiziert werden, der eindeutig den antidepressiven Effekt dieser Therapie selbst oder – im Falle eines Zusammenspiels von verschiedenen Faktoren, die den Effekt kumulativ einher bringen – die Schlüsselrolle in dem Mechanismus hinter der Therapie einnimmt.

Die hohe Heredität der Depression (Sullivan et al., 2000) legt nahe, dass ein genaueres Erfassen deren genetischer Komponente zielführend sein könnte. Einen modernen Ansatz, um diese besser zu verstehen, stellen Genomweite Assoziationsstudien (im Folgenden GWAS für engl. *Genome-wide Association Studies*) dar, die Zusammenhänge zwischen bestimmten Merkmalen und dem Genotyp in großen Kollektiven untersuchen (Bickeböller & Fischer, 2007). Hierbei wird meist das Vorkommen von Einzelnukleotidpolymorphismen (Punktmutationen, bei denen nur eine Base ausgetauscht ist; im Folgenden SNPs für engl. *Single Nucleotide Polymorphisms*), zwischen Kollektiven verglichen, die sich in dem Vorhandensein des untersuchten Merkmals unterscheiden (Manolio, 2010).

Meist zeigen hierbei wenige SNPs signifikante Unterschiede, allerdings treten häufig mehr fast-signifikante SNPs auf, als dies über den Zufall erklärbar wäre. Dies wird sich zunutze gemacht, um den Polygenetischen Risikoscore (im Folgenden PRS für engl. *Polygenic Risk Score*) zu ermitteln. Die Summe der SNPs, die in GWAS einzeln keine Signifikanz erreichen, wird über deren Gewicht quantifiziert und zwischen beiden Kollektiven verglichen (Wray et al., 2014). Für jedes Individuum kann so ein Wert ermittelt werden, der das „genetische Risiko“, das Merkmal zu erfüllen, angibt (Dudbridge, 2013).

Trotz mehrfacher Untersuchungen konnten über längere Zeit keine eindeutig mit der Depression assoziierten Loci identifiziert werden (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium et al., 2013). Neueren Studien gelang es jedoch, mehrere signifikante Loci zu beschreiben (CONVERGE consortium, 2015). Dennoch kann weiterhin nicht ausgeschlossen werden, dass

eventuell weniger einzelne Loci, sondern eher eine Kombination von vielen, nicht-signifikanten Variationen an der Genese der Depression beteiligt sind (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium et al., 2013). Somit stellt zusätzlich zu GWAS der Einsatz des PRS eine vielversprechende Möglichkeit dar, um die genetische Architektur der Depression besser verstehen zu können. Bisher durchgeführte Studien konnten anhand von GWAS-Daten eine Assoziation zwischen dem errechneten PRS und dem klinischen Vorhandensein einer Depression bestätigen (Levine et al., 2014; Navrady et al., 2017). Jedoch können die Ergebnisse dieser Untersuchungen bisher erst ca. 1 % der Varianz in der Depression erklären (Demirkan et al., 2011).

Die Literatur zu SE ist geprägt von unterschiedlichen Praktiken der SE-Durchführung, heterogenen und kleinen Kollektiven sowie abweichenden Response-Kriterien (Boland et al., 2017). Viele neuere, kontrollierte Studien hingegen fokussieren sich auf neurobiologische und genetische Faktoren und umgehen klinische Untersuchungen (Hemmeter et al., 2010), die insbesondere in den 1970er bis 1990er Jahren im Fokus der SE-Forschung standen. Obgleich deren prädiktive Relevanz durch die widersprüchliche Datenlage unklar erscheint, vermag dies letztlich weniger an dem Mangel eines Einflusses, sondern eher an der Heterogenität der Methodik der, größtenteils alten, Studien zu liegen, sodass durch den Mangel an der Untersuchung von klinischen Faktoren mittels moderner Methoden eventuell essenzielle Ergebnisse übersehen werden könnten.

Die Rolle der Genetik auf das SE-Ansprechen ist, trotz vieler umfänglicher Untersuchungen, nach wie vor nicht komplett verstanden (B. G. Bunney et al., 2015). Viele Abläufe auf genetischer Ebene scheinen durch den SE beeinflusst zu werden (s. Kapitel 1.2.3), doch wie diese im Zusammenhang stehen und was diese genau bewirken, ist noch unklar. Da die Profilierung von multiplen Genen bei komplexen Erkrankungen wie der Depression vielversprechend erscheint (Janssens et al., 2006), um Patientenkollektive hinsichtlich ihres Genotyps zu charakterisieren, scheint es erstrebenswert, die klinische und genetische Charakterisierung zu verbinden. Der aktuellen Studienlage mangelt es jedoch an solchen Untersuchungen.

### 1.4 Ziele und Fragestellungen

Um die Mechanismen hinter dem SE besser zu verstehen und durch diese wiederum neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie der Depression zu gewinnen, muss zunächst die Frage beantwortet werden, welche Patienten von der Therapie profitieren, und welche nicht.

Vor dem in der Einleitung beschriebenen Hintergrund verfolgt die vorliegende Arbeit daher die Ziele, zu untersuchen, wodurch sich Responder und Non-Responder auf SE sowohl hinsichtlich klinischer Charakteristika als auch ihres individuellen polygenetischen Risikos für eine Depression unterscheiden.

Um eine umfassende Darstellung hinsichtlich Prädiktoren und Eigenschaften der Response auf SE sowie dessen kurz- und langfristige Wirkung zu erhalten, sollen die Ziele dieser Arbeit mittels multipler Fragestellungen erarbeitet werden. Diese lauten wie folgt:

#### 1. Klinische Charakteristika

- 1.1. Welche klinisch-demographischen Eigenschaften unterscheiden Responder und Non-Responder vor der Durchführung des SE?
- 1.2. Zeigen Responder und Non-Responder während der Durchführung des SE unterschiedliche Reaktionen hinsichtlich ihrer Stimmung?
- 1.3. Unterscheiden Responder und Non-Responder sich nicht nur hinsichtlich der globalen Symptombesserung, sondern auch hinsichtlich der Besserung einzelner Symptome?
- 1.4. Lässt sich der Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern auch über mehrwöchige Zeiträume erfassen?

#### 2. Unterscheidet sich der PRS zwischen Respondern und Non-Respondern?

Da diese Arbeit eines der größten Patientenkollektive in der Landschaft der Schlafentzugs-Studien enthält, und der Großteil der Studien vor mehreren Jahrzehnten erfolgte, bietet diese Arbeit eine erneute Darstellung von in der Vergangenheit betrachteten Fragestellungen mit aktuellem Hintergrundwissen und zeitgleich in einem großen Kollektiv inklusive gesunder Kontrollpersonen (die in den meisten bisherigen Studien fehlten). Erstmalig wird die Auswirkung des PRS auf das



SE-Ansprechen analysiert, um zu prüfen, ob die Vorhandensein bzw. die Ausprägung der genetischen Last für die Depression mit dem Ansprechen auf den SE korreliert.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in dem Artikel *Response to Therapeutic Sleep Deprivation: A Naturalistic Study of Clinical and Genetic Factors and Post-Treatment Depressive Symptom Trajectory* (Trautmann et al., 2018) bei Neuropsychopharmacology veröffentlicht.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Rahmenbedingungen und Studienteilnehmer

Die Studie *SLEDGE EXPRESS* (Akronym für engl. *Sleep Deprivation and Gene Expression*) wurde am 18.06.2013 von der Medizinischen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim genehmigt. Alle Studienteilnehmer wurden mindestens 24 Stunden vor Studienbeginn ausführlich über deren Ablauf und Ziele sowie über die persönlichen Risiken der Teilnahme schriftlich und mündlich aufgeklärt und haben der Teilnahme schriftlich zugestimmt.

Es wurden Patienten rekrutiert, die sich zwischen August 2013 und April 2015 in vollstationärer Behandlung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim befanden. Die Rekrutierung gesunder Kontrollpersonen erfolgte über eine Online-Probandensuche.

Insgesamt wurden 78 stationäre Patienten, davon 34 Frauen (43,6 %) und 44 Männer (56,4 %) im Alter von 18 bis 79 Jahren in die Studie eingeschlossen, die allesamt an einer depressiven Episode litten. Bei sieben Patienten lag eine bipolare Störung vor, bei sechs davon eine bipolare Störung I (zwei weibliche und vier männliche Teilnehmer) sowie bei einer Person (weiblich) eine bipolare Störung II.

Es kam zu sechs Drop-Outs von teilnehmenden Patienten, hiervon zwei Abbrüche aufgrund von Müdigkeit und drei aufgrund von Überforderung. Bei einem Patienten wurde der geplante SE bei mangelnder Indikation kurzfristig abgebrochen. Weitere vier Patienten, die nicht auf den SE respondierten, wurden ausgeschlossen, da die Aktigraphie (s. Kapitel 2.2) auf kurze Schlafphasen während der SE-Nacht hindeutete. Somit ergab sich eine Teilnehmeranzahl von 68 Patienten (28 Frauen [41,2 %], 40 Männer [58,8 %]), von denen 60 Patienten (88,2 %) eine konsekutive Schlafphasenverschiebung durchführten.

Die Einschlusskriterien für stationäre Patienten umfassten das Vorhandensein einer depressiven Episode entweder im Rahmen einer bipolaren Störung, einer rezidivierenden depressiven Störung oder einer einzelnen depressiven Episode. Die klinische Indikation zur Durchführung sowie die Bereitschaft zur einmaligen SE-

Teilnahme musste vorhanden sein. Darüber hinaus war die Stabilität der Medikation über mindestens fünf Tage vor Studienteilnahme gefordert. Es wurden keinerlei Patienten in die Studie eingeschlossen, die mangelnd einwilligungsfähig oder schwanger waren, an einer schwerwiegenden chronischen oder akut somatischen Erkrankungen oder an Alkohol- oder Drogenabhängigkeit litten.

Die meisten teilnehmenden Patienten (92,3 %) erhielten zum Zeitpunkt des SE eine medikamentöse antidepressive Therapie. Dreiundvierzig Patienten erhielten ausschließlich eine antidepressive Therapie, bestehend aus entweder einem ( $n = 28$ ), zwei ( $n = 14$ ) oder drei ( $n = 1$ ) Antidepressiva. Vierzehn Patienten enthielten zusätzlich eine adjuvante Therapie in Form von Quetiapin ( $n = 10$ ), Aripiprazol ( $n = 2$ ), Risperidon ( $n = 2$ ) oder Prothipendyl ( $n = 1$ ). Drei Patienten erhielten ausschließlich Quetiapin, weitere drei Patienten erhielten Quetiapin und Aripiprazol. Acht Patienten nahmen Lithium, drei davon in Kombination mit einem Antidepressivum ( $n = 3$ ), Quetiapin ( $n = 1$ ), einem Antidepressivum plus Quetiapin ( $n = 2$ ), Olanzapin ( $n = 1$ ) oder Amisulprid ( $n = 1$ ). Sechs Patienten erhielten während der Studienteilnahme keine Medikation. Die Medikation eines Patienten wurde, bei frühem Studienabbruch, nicht erfasst (Trautmann et al., 2018).

Es wurden weiterhin 15 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen, die nach Alter (mit einer Schwelle von  $\pm 5$  Jahren) und Geschlecht zu je einem respondierenden und einem nicht-respondierenden Patienten parallelisiert wurden (8 weiblich [53,3 %], 7 männlich [46,7 %]). Neben der Bereitschaft zum einmaligen SE mit SPA und zur Durchführung der entsprechenden Diagnostik (s. Kapitel 2.2) galt für diese als Einschlusskriterium, dass, im Falle des Bestehens einer medikamentösen Behandlung, diese für mindestens fünf dem SE vorangehende Tage stabil gewesen sein muss. Das Vorhandensein von psychiatrischen Erkrankungen wurde per *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II* (SCID II; Wittchen et al., 1999) vor der Teilnahme ausgeschlossen. Weiterhin galten mangelnde Einwilligungsfähigkeit, das Leiden an schweren chronischen bzw. akuten somatischen Erkrankungen, sowie eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit als Ausschlusskriterium.

### 2.2 Studienablauf

Im Folgenden wird zunächst der Studienablauf bei stationären Patienten und im Anschluss der bei gesunden Kontrollpersonen beschrieben.

Der Schlafentzug wurde wöchentlich in der Nacht von Dienstag auf Mittwoch durchgeführt. Die Aufklärung erfolgte meist in der Woche davor, mindestens jedoch 24 Stunden vor Beginn der Datenerhebung.

Die teilnehmenden Patienten wurden jeweils am Dienstagmorgen gegen 06.30 Uhr für die Baseline-Blutentnahme geweckt. Die erforderlichen Fragebögen wurden ausgehändigt und der Studienablauf wurde erneut detailliert erläutert, um restliche Unklarheiten der Teilnehmer zu beantworten. Es wurde darauf hingewiesen, dass bereits kurze Schlafphasen (bis zum Abend nach dem SE) unbedingt vermieden werden sollen. Jeder Patient erhielt ein Armband-Aktometer (SOMNOwatch®, SOMNOmedics GmbH, Deutschland), das (mit Ausnahme beim Duschen) bis zum zweiten Tag nach dem SE ununterbrochen am Handgelenk getragen wurde. Die Aktometer beinhalteten Sensoren für drei Achsen, maßen mit 60 Hertz und registrierten alle 60 Sekunden Bewegungen. Die hieraus resultierenden Absolut-Werte und graphischen Darstellungen wurden im Nachhinein hinsichtlich mutmaßlicher Schlafphasen ausgewertet. Am Tag des SE unterliefen die teilnehmenden Patienten ihre üblichen stationären Routinen.

Ab 22.00 Uhr (dienstags) wurden die teilnehmenden Patienten, üblicherweise in Gruppen von 2-5 Patienten, bis zum Morgen des Folgetages von Personal betreut (bis ca. 07.00 Uhr). Der Schlafentzug fand in gut belichteten und belüfteten Räumlichkeiten im gleichen Gebäude, jedoch außerhalb der Station statt. Es wurden Aktivitäten entsprechen der Belieben der Patienten durchgeführt, wie bspw. das Spielen von Gemeinschaftsspielen oder Spaziergänge. Der Konsum von Nahrung, koffeinhaltigen Getränken sowie Nikotin war erlaubt.

Am darauffolgenden Morgen erfolgte eine erneute Blutentnahme (ca. 06.30 Uhr). Im Anschluss gingen die Patienten erneut ihrem Krankenhausalltag nach, bis sie um 18.00 Uhr zu Bett gingen. Der Erholungsschlaf dauerte 7 Stunden an. Die Patienten blieben daraufhin zwecks Schlafphasenverschiebung für den Rest der Nacht wach und wurden hierbei vom nächtlichen Stationspersonal unterstützt. Erneut fand gegen

06.30 Uhr eine Blutentnahme statt. Zu diesem Zeitpunkt legten die Patienten ihre Aktometer ab.

Die Schlafphase wurde jeden Tag um eine Stunde nach hinten verschoben (Donnerstag 19.00 Uhr – 02.00 Uhr, Freitag 20.00 Uhr – 03.00 Uhr etc.). Dies wurde in der Regel so lange durchgeführt, bis der jeweils übliche Schlafrhythmus der Patienten erreicht war. Es folgten erneut Blutentnahmen an dem 17. und 31. Tag nach Studienbeginn.

Bei den Kontrollpersonen erfolgte ebenso eine ausführliche Aufklärung sowie die Durchführung des SCID-II mindestens 24 Stunden vor der Studienteilnahme. Es erfolgte eine Baseline-Blutentnahme am Morgen vor dem SE, die Aushändigung der Armband-Aktometer sowie die erneute ausführliche Beschreibung des Studienablaufs, inklusive des Hinweises, dass kurze Schlafphasen zu vermeiden sind. Es erfolgte zusätzlich eine orientierende internistisch-neurologische Untersuchung.

Die gesunden Kontrollen verließen im Anschluss das Krankenhaus um ihrem Alltag nachzugehen. Sie trafen sich erneut um 22.00 Uhr ein, um gemeinsam mit den Patienten den betreuten SE durchzuführen. Am Folgetag (ca. 06.30 Uhr) erfolgte eine Blutentnahme, in deren Anschluss die Kontrollpersonen das Krankenhaus erneut verlassen konnten. Die folgende Schlafphase (18.00 Uhr bis 01.00 Uhr) sowie das konsequente Wachbleiben für den Rest der Nacht erfolgte außerhalb der Klinik. Erneut trafen die Kontrollpersonen am kommenden Morgen für eine Blutentnahme ein (ca. 06.30 Uhr), die den Abschluss des Studienablaufs der Kontrollpersonen darstellte. Die longitudinale Datenerhebung blieb demnach bei den gesunden Kontrollen aus.

### 2.3 Datenerhebung

Am Tag vor dem SE wurden von jedem Teilnehmer im klinischen Interview anamnestische Daten erhoben. Die Baseline-Erhebung der Schwere der depressiven Symptome erfolgte mittels MADRS und BDI-II. Beide Fragebögen wurden erneut unmittelbar nach dem SE (BDI-II am Folgetag, MADRS zwei Tage später) sowie zehn, 17 und 31 Tage nach Studienbeginn erneut ausgefüllt (bei Kontrollpersonen

nur einmalig vor dem SE). Der BDI-II beinhaltet 21, der MADRS 10 Items.

Von 10.00 Uhr am Morgen vor dem SE bis zu dem Erholungsschlaf am Folgetag um 18.00 Uhr gab jeder Teilnehmer alle zwei Stunden auf einer Visuellen Analogskala (VAS; Aitken, 1969) zwei Werte zwischen 0 und 10 an, um jeweils Stimmung und Müdigkeit zum aktuellen Zeitpunkt zu quantifizieren. Es ergaben sich folglich jeweils 17 Erhebungszeitpunkte. Die Skala für Stimmung wurde von der „schlechtesten vorstellbaren Stimmung“ (0) bis zur „denkbar besten Stimmung“ (10) beschrieben, die Skala für die Müdigkeit ragte von „überhaupt nicht müde“ (0) bis zu „stärkster Müdigkeit“ (10).

Um den jeweiligen Chronotypen zu identifizieren, füllte jeder Teilnehmer 17 Tage nach Studienbeginn eine validierte deutsche Version (Griefahn et al., 2001) des *Morningness-Eveningness-Questionnaire* (D-MEQ; Horne & Ostberg, 1976) aus. Der Bogen umfasst 19 Items, die sich auf circadiane Rhythmik beziehen und dient zum Einordnen des Ausfüllenden als Morgen-, Abend- oder Intermediär-Typ. Weiterhin wurde ein Fragebogen zur Quantifizierung der saisonalen Einflüsse auf die Stimmung des Teilnehmers ausgefüllt (deutsche Version des *Personal Inventory for Depression and SAD*; PIDS-SA; Research Foundation for Mental Hygiene, Inc., New York Psychiatric Institute Division).

Während die meisten SE-Studien zur Definition der Response eine prozentuale Symptomreduktion auf Bewertungsskalen heranzogen, sind diese für kurzfristigen Globalverbesserungen nur eingeschränkt geeignet (Montgomery & Asberg, 1979). Aus diesem Grund wurde die Response auf den SE in der vorliegenden Studie anhand der Skala *Clinical Global Impressions Scale for Global Improvement* (CGIC; Guy, 1976) definiert. Es handelt sich hierbei um eine Skala mit 7 Ausprägungen, die das klinisch-psychiatrische Gesamtbild des Patienten von „sehr stark gebessert“ (Wert 1) über „minimal verbessert“ (Wert 3) bis zu „sehr stark verschlechtert“ (Wert 7) einschätzt. Die Response wurde mit Werten  $\leq 2$ , die Non-Response mit Werten  $\geq 3$  definiert. Die Einschätzung erfolgte mittels klinischer Interviews, die am Tag nach dem SE durch die behandelnden Psychiater der Patienten durchgeführt wurden.

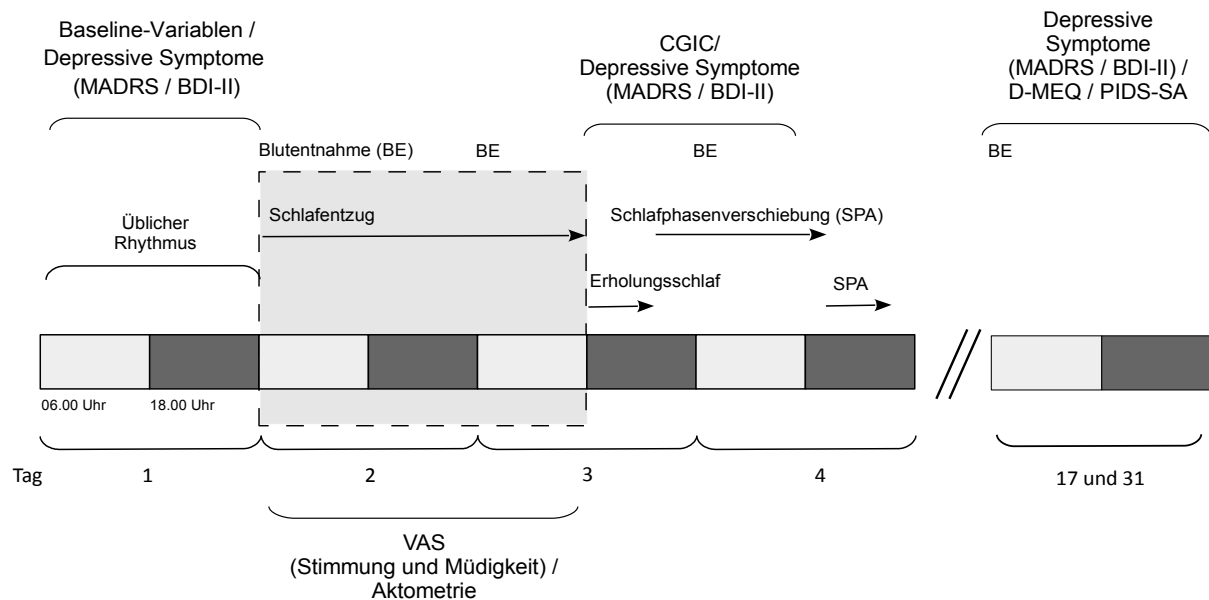


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienverlaufs inklusive der Zeitpunkte der Datenerhebung

### 2.4 Laboranalytik

Die Lagerung der Blutproben sowie die Durchführung der Laboranalytik erfolgte durch die Mitarbeiter des Labors für Genetische Epidemiologie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim. Die Arbeiten wurden gemäß des Standardprozedere durchgeführt; hinsichtlich ethischen und datenschutzrechtlichen Gesichtspunkten wurden ebenfalls die gültigen deutschen sowie europäischen Standards berücksichtigt (Witt et al., 2016).

Die Blutproben wurden in EDTA-Röhrchen, RNA-stabilisierenden PAXgene®-Blutentnahmeröhrchen (PreAnalytix, Heidelberg, Deutschland), CAT (clot activator tube)- sowie CPT (cell preparation tube)-Blutentnahmeröhrchen gesammelt, direkt zentrifugiert (um Plasma- und Serumproben zu generieren) und bis zur Analyse bei -70°C eingelagert. Die Desoxyribonukleinsäure (DNA, für engl. *Deoxyribonucleic Acid*) wurde mit Hilfe des *chemagic™ 360 instrument* (PerkinElmer chemagen Technologie GmbH, Baesweiler, Deutschland) automatisiert aus der EDTA-Blutprobe isoliert. Um gleichmäßige Ergebnisse aller Proben zu erhalten, wurde für alle Proben eine Konzentration von 100 ng/µl eingestellt.

Die Genotypisierung erfolgte mithilfe des *Infinium Global Screening Array-24 Kit* (Illumina, Inc., San Diego, Kalifornien, USA) durch die LIFE & BRAIN GmbH (Bonn, Deutschland). Die Genotypisierung wurde gemäß des Standardprotokolls durchgeführt (Illumina, 2017), ebenso die Qualitätskontrolle (vgl. Zusatzmaterialien aus Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Nach der Qualitätskontrolle waren genomweite Daten für 212.412 Marker verfügbar.

Für die Bestimmung des PRS wurden Daten der GWAS-Studie des Psychiatric Genomics Consortium MDDII (PGC-MDDII) herangezogen, mit 59.851 depressiven Teilnehmern und 113.154 gesunden Kontrollen (Pgc et al., 2017).

## 2.5 Methoden der statistischen Analyse

### 2.5.1 Klinische Daten

Die statistische Auswertung erfolgte mit „SPSS Statistics“, Version 24 (IBM, New York, USA) für Windows. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Für den Mittelwertvergleich bei kontinuierlichen Variablen wurde der Zweistichproben-T-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Die Reduktion einzelner MADRS-Items durch den SE wurde mittels T-Tests für zwei verbundene Gruppen erhoben. Nominale Variablen wurden mittels dem Exakten Test nach Fisher verglichen. Aufgrund der zahlreichen Faktoren, die auf die SE-Response einwirken, wurde für die Untersuchung von Prädiktoren sowie für den Vergleich von Stimmung und Müdigkeit während des SE multivariate Analyseverfahren angewandt.

Ein binäres logistisches Regressionsmodell, in dem die Response auf den SE die abhängige Variable darstellte, wurde angewandt, um klinische und demographische Daten hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ansprechen auf SE zu untersuchen. Aufgrund von fehlenden Angaben einiger Patienten flossen lediglich 57 Patienten in dieses Modell ein. Das Modell beinhaltete die kategorischen Variablen Geschlecht, DV (Morgentyp, Intermediär-Typ und Abendtyp), Polarität der Depression (uni- oder bipolar), Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen sowie die Jahreszeit, in der der SE durchgeführt wurde. Weiterhin gingen Alter, Alter zum Zeitpunkt der Ersterkrankung, Baseline-Werte von BDI-II und MARDS, sowie der PRS für die



Depression als kontinuierliche Variablen in das Modell ein. Hierbei wurde das Box-Tidwell-Verfahren angewandt um die Linearität zwischen der abhängigen Variable und unabhängigen Faktoren zu prüfen (Box & Tidwell, 1962).

Mittels eines gemischten Modells (Random Intercept Model, das das intraindividuelle Clusterin der Ausprägungen berücksichtigte; Winter, 2013) wurden Stimmung und Müdigkeit während des SE (die jeweils als abhängige Variable dienten) zwischen Respondern und Non-Respondern verglichen. Die Response, der Erhebungszeitpunkt, der PRS für die Depression sowie die Interaktion zwischen Response und Erhebungszeitpunkt gingen als fixe Faktoren in das Modell ein. Mittels einer Korrelationsanalyse nach Pearson wurde die Korrelation zwischen Müdigkeit und Stimmung in den einzelnen Gruppen erhoben.

Ebenso wurden die longitudinalen Verläufe von MADRS und BDI-II mittels eines gemischten Modells (Random Intercept Model) erfasst. Fixe Faktoren umfassten die Polarität (unipolar / bipolar), das Geschlecht, die Jahreszeit in der der SE durchgeführt wurde sowie der Tag der Messung. Das Alter, das Alter bei Erstdiagnose sowie der PRS für die Depression flossen als Kovarianten in das Modell ein, sowie die Interaktion zwischen Response und Tag der Messung als fixer Effekt. Die Korrelationen zwischen den beiden Fragebögen wurden für jeden Zeitpunkt analysiert.

Die Erstellung und Auswertung der multivariaten Modelle erfolgte durch Mitarbeiter des Labors für Genetische Epidemiologie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim.

### 2.5.2 Polygenetischer Risikoscore

Die Auswertung des PRS für die Depression wurde mithilfe von „PRSice“ Version 1.25 (Euesden et al., 2015) errechnet. Der Vergleich der PRS-Werte zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen, sowie die Assoziation zwischen errechnetem PRS und dem Auftreten der Erkrankung (Patienten / Kontrollen) wurde mittels binominaler logistischer Regressionsanalyse bestimmt. Hierbei diente die Eigenschaft als „Patient“ oder „Kontrolle“ als abhängige Variable.

Die PRS-Werte der Untergruppen (Responder, Non-Responder und Kontrollen)

wurden mittels einer Varianzanalyse (ANOVA für engl. *Analysis of Variance*) miteinander verglichen. In die Analyse gingen, aufgrund fehlender Daten, Daten von 72 Patienten (sowie alle 15 gesunde Kontrollen) ein. Das Bestimmtheitsmaß, das angibt, inwieweit die Varianz des Phänotyps (also der Ausprägung „Depression“) durch den PRS erklärbar ist, wird mit Nagelkerke  $R^2$  angegeben.

Um jeweils nur eine Genvariante pro Locus bei sich im Kopplungsungleichgewicht befindlichen SNPs in die Analyse einfließen zu lassen, wurde mittels PRSice ein „Clumping“ durchgeführt. Hierfür wurden verschiedene p-Wert-Schwellen getestet, wobei die beste Diskrimination zwischen Patienten und Kontrollen bei  $p = 1$  bestand, sodass dieser Wert als Schwelle herangezogen wurde. Als Maß dafür, wie stark zwei SNPs im Kopplungsungleichgewicht stehen dürfen, wurde ein Korrelationskoeffizient  $r^2$  von  $\geq 0,1$  herangezogen sowie eine Distanzschwelle von 500 kb. Nach dem „Clumping“ standen 53.866 Marker zur Verfügung. Die Ergebnisse wurden auf einen Wert zwischen 0-1 normalisiert.

Die Berechnung des PRS sowie die Erstellung der in diesem Kapitel beschriebenen statistischen Modelle erfolgten ebenfalls durch Mitarbeiter des Labors für Genetische Epidemiologie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Klinik

##### 3.1.1 Response und Responseprädiktoren

Insgesamt haben 49 von 68 Patienten (72,06 %) gemäß des CGIC auf den SE angesprochen. Unterteilt nach Polarität ergab sich eine Response von 71,4 % (5 Patienten) bei bipolaren sowie von 72,13 % (44 Patienten) bei unipolaren Patienten, und somit kein signifikanter Unterschied nach Polarität ( $p = 1$ ).

Wie in Tabelle 2 dargestellt, konnte in den mittels Zweistichproben-T-Tests für unabhängige Variablen durchgeführten Analysen zwischen Respondern und Non-Respondern kein statistisch signifikanter Unterschied im Alter, Body-Mass-Index, Puls, der initialen Schwere der Depression, des D-MEQ-Ergebnisses oder in der Dauer des stationären Aufenthaltes festgestellt werden. Das Alter der Erstmanifestation jedoch war bei Respondern signifikant höher als bei den Non-Respondern.

Weiterhin ergab sich in den Untersuchungen durch den Exakten Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern.

Die Ergebnisse der Analyse mittels T-Tests wichen teilweise von denen der binären logistischen Regression ab. Das Modell erklärte 50,2 % der Varianz in der Response und war statistisch signifikant ( $\chi^2(13) = 24,477$ ,  $p = 0,027$ ). Hier zeigte sich ebenso eine signifikante Assoziation zwischen Response-Wahrscheinlichkeit und einem höheren Alter bei der Erstmanifestation ( $p = 0,003$ ), jedoch auch eine signifikante Assoziation zwischen höherer Response-Wahrscheinlichkeit und einem niedrigeren Alter ( $p = 0,007$ ). Ansonsten war keine der getesteten Variablen signifikant mit der Wahrscheinlichkeit der Response korreliert.

## ERGEBNISSE

**Tabelle 2:** *Klinische und demographische Daten im Vergleich bei Respondern, Non-Respondern und der Kontrollgruppe*

	<b>Responder (n = 49)</b>	<b>Non-Responder (n = 19)</b>	<b>Signifikanz<sup>2</sup></b>	<b>Kontrollen (n = 15)</b>
<i>Charakteristika</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>		<i>Mittelwert (SD)</i>
Alter (Jahre)	43,08 (14,53)	42,84 (13,92)	0,95	40,53 (15,90)
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	35,08 (13,63)	25,74 (10,08)	<b>0,002</b>	/
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,63 (6,39)	26,92 (4,50)	0,86	25,31 (4,6)
Puls (Schläge pro Minute)	77,02 (13,40)	79,95 (13,18)	0,42	75,43 (9,88)
Baseline MADRS	28,53 (6,98)	28,47 (6,64)	0,98	2,13 (1,96)
Baseline BDI-II	30,6 (10,95)	31,53 (8,79)	0,72	4,13 (3,56)
D-MEQ	48,54 (12,17)	48 (7,64)	0,83	53,67 (7,67)
Gesamte Aufenthaltsdauer	50,49 (34,92)	64,32 (42,58)	0,17	/
Aufenthaltsdauer nach SE (Tage)	35,67 (24,35)	49,84 (36,13)	0,066	/
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>Signifikanz<sup>3</sup></b>	<b>n (%)</b>
Männlich / Weiblich	31 / 18 (63,27 / 36,73)	9 / 10 (47,37 / 52,63)	0,28	7 / 8 (46,67 / 53,33)
Unipolar / Bipolar	44 / 5 (89,8 / 10,2)	17 / 2 (89,47 / 10,53)	1	/
Familienanamnese	24 / 25 (48,98 / 51,02)	9 / 10 (47,37 / 52,63)	1	1 (6,67)
Morgentyp <sup>1</sup>	9 (19,57)	2 (11,76)		3 (20)
Abendtyp <sup>1</sup>	13 (28,26)	6 (35,29)		/
Intermediärer Typ <sup>1</sup>	24 (52,17)	9 (52,94)		12 (80)

SD = Standardabweichung (für engl. *Standard Deviation*)

<sup>1</sup>Anhand der D-MEQ-Ergebnisse

<sup>2</sup>nach Zweistichproben-T-Test für unabhängige Variablen

<sup>3</sup>nach Exaktem Test nach Fisher

### 3.1.2 Stimmung und Müdigkeit während des SE

Während des SE zeigte sich in der VAS-Erhebung bei Kontrollpersonen durchgängig eine bessere Stimmung als bei Patienten, sowie bei Respondern eine bessere Stimmung als bei Non-Respondern ( $t = -2,109$ ,  $df = 215,848$ ,  $p = 0,036$ ). In allen Gruppen fand eine Verbesserung der Stimmung mit höheren Werten zum Ende des Erhebungszeitraums (Mittwoch, 18.00 Uhr) im Vergleich zum Beginn (Dienstag, 10.00 Uhr) statt, mit einer signifikanten Differenz bei den Respondern ( $t = -3,66$ ,  $df = 41$ ,  $p = 0,001$ ).

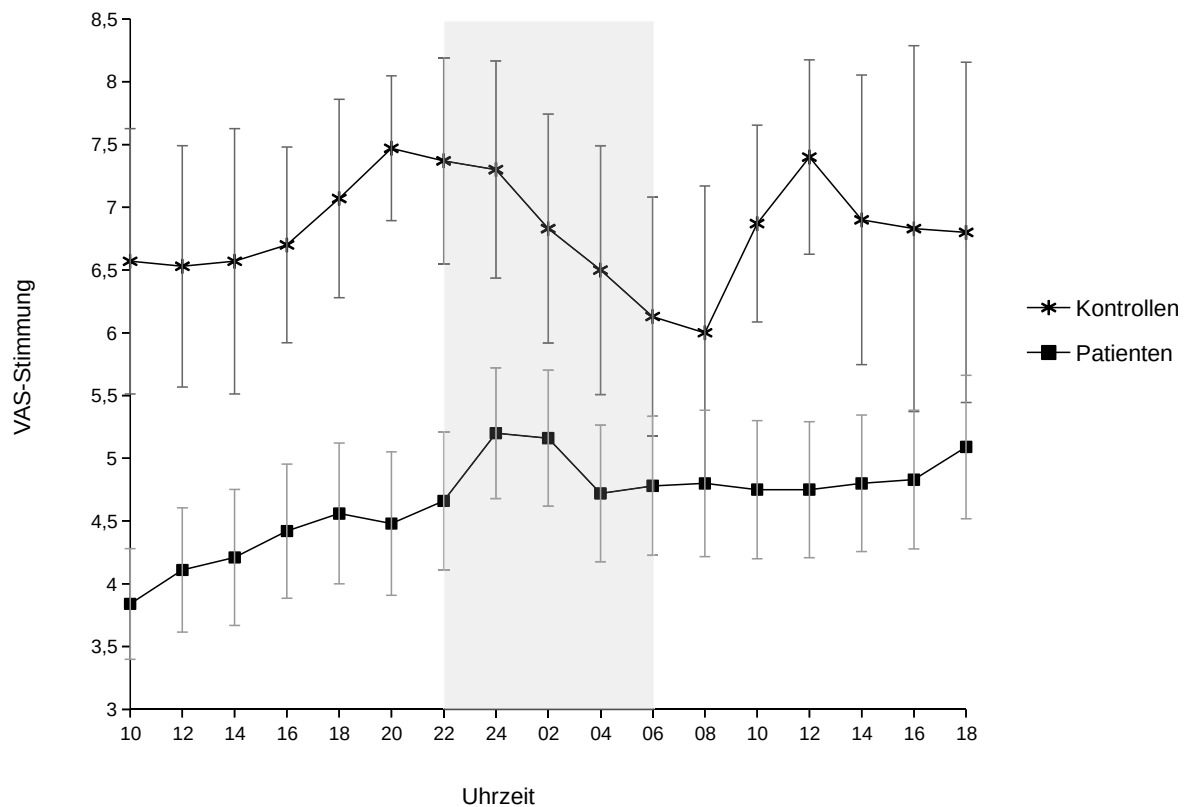


Abbildung 2: Stimmung während des SE in Mittelwerten auf der VAS im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen mit 95%-Konfidenzintervall

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich ebenso insgesamt ein Anstieg der Stimmung mit einem Peak zwischen 24.00 Uhr und 02.00 Uhr. Während bei den Kontrollpersonen zunächst ein gradueller Anstieg der Stimmung bis 20.00 Uhr vorlag, sank sie daraufhin, bis zu dem Tiefpunkt bei 08.00 Uhr am Morgen. Es folgte ein ausgeprägter Anstieg mit einem Maximum bei 12.00 Uhr (Differenz zwischen 08.00 Uhr und 12.00 Uhr signifikant,  $p = 0,005$ ), gefolgt von einem erneuten Abfall.

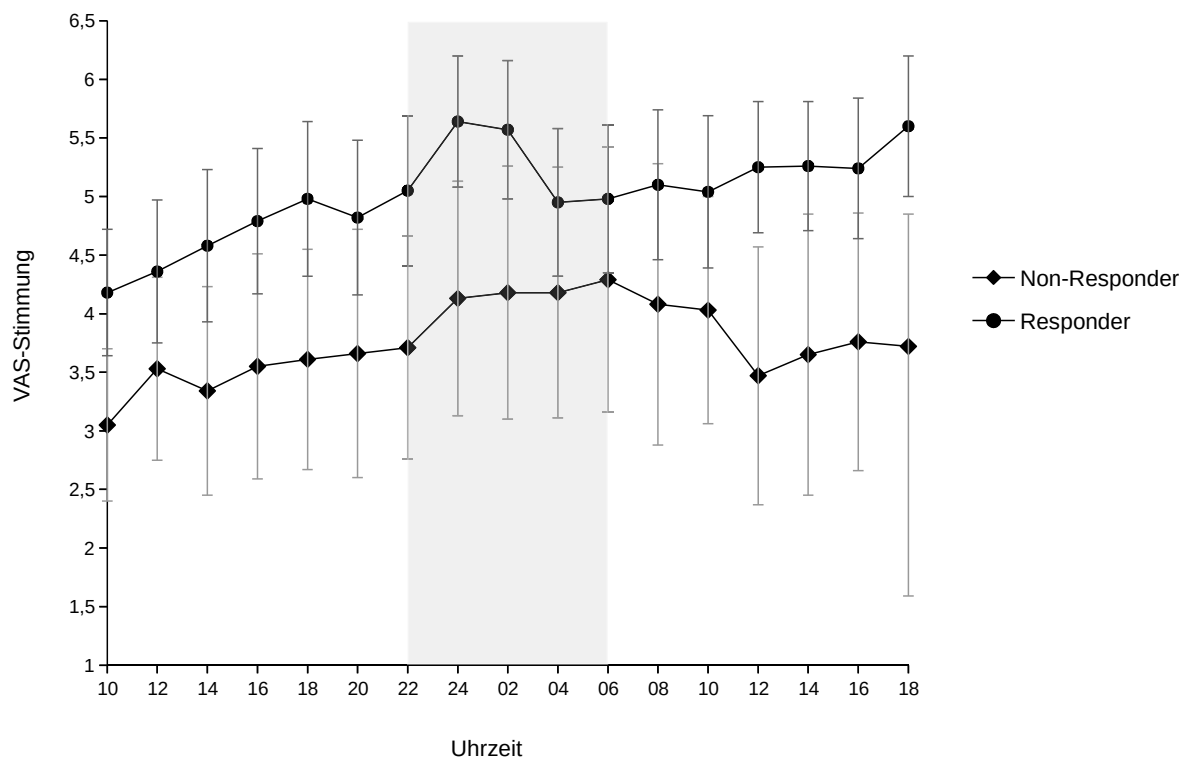


Abbildung 3: Stimmung während des SE in Mittelwerten auf der VAS im Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern mit 95%-Konfidenzintervall

Während die Stimmung bei Respondern am Abend vor SE insgesamt zunahm, mit einem Peak um 24.00 Uhr, zeigt diese bei den Non-Respondern einen flacheren Verlauf zwischen einem Anstieg um 12.00 Uhr vor und einem erneuten Abfall um 12.00 Uhr nach SE. Der Peak lag hier in den frühen Morgenstunden (06.00 Uhr). Am Tag nach SE fand bei Respondern ab 10.00 Uhr morgens und bei Non-Respondern ab 12.00 Uhr mittags bis zum Erhebungsende eine kontinuierliche Verbesserung der Stimmung statt.

Das lineare Modell ergab für alle Teilnehmer über den SE-Verlauf eine deutliche Stimmungsverbesserung im Vergleich zum Ausgangswert, mit Haupteffekten für Response ( $F_{1,63,217} = 8,811$ ,  $p = 0,004$ ) und Erhebungszeitpunkt ( $F_{16,540,801} = 2,518$ ,  $p = 0,001$ ). Es bestand keine Interaktion zwischen Response und Erhebungszeitpunkt.

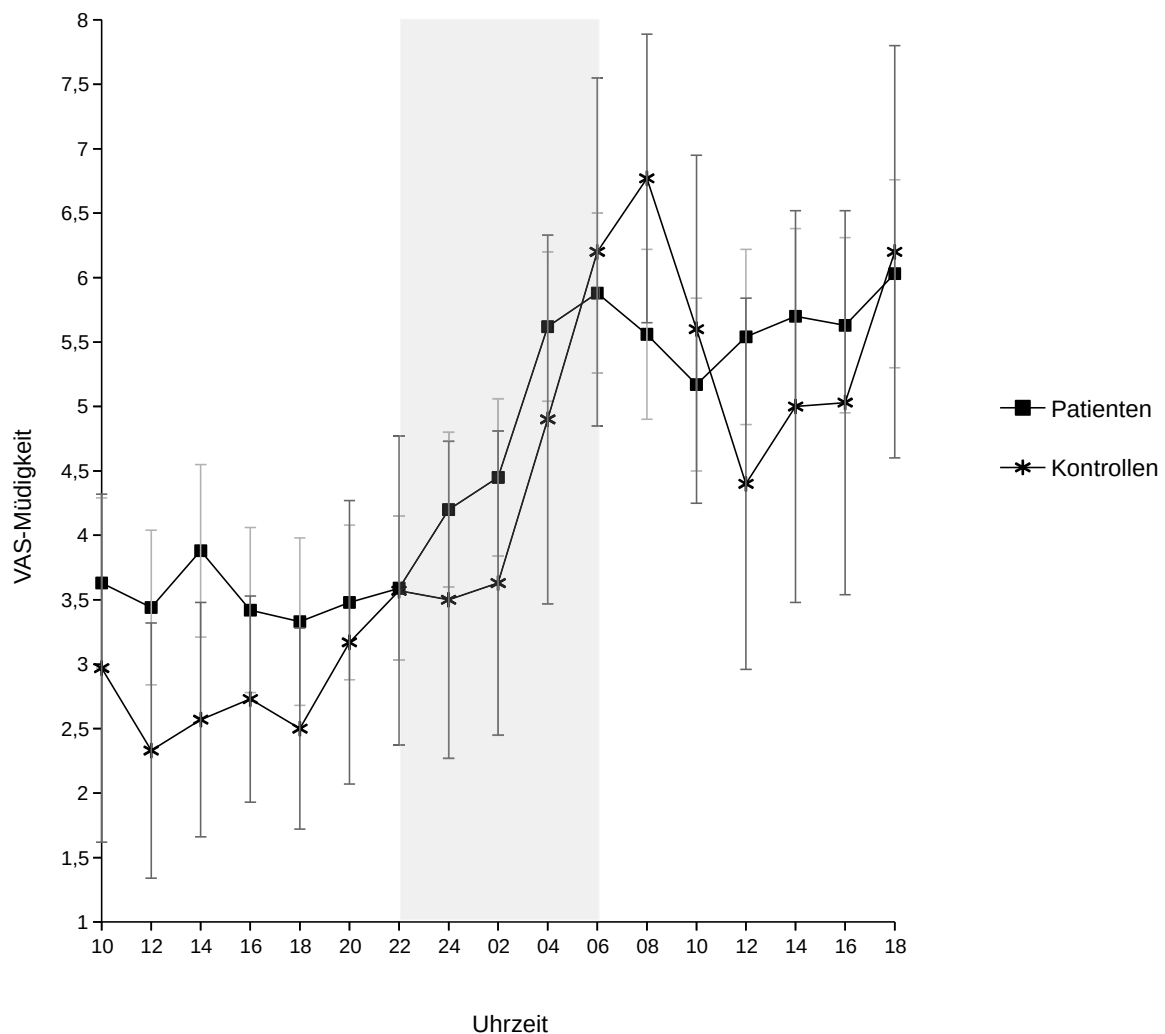


Abbildung 4: Müdigkeit während des SE in Mittelwerten auf der VAS im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen mit 95%-Konfidenzintervall

Die Müdigkeit war, im Gegensatz zur Stimmung, zu Beginn der Erhebung bei allen Teilnehmern annähernd gleich ausgeprägt. Im Laufe der SE-Nacht nahm die Müdigkeit bei allen Teilnehmern zu, mit einem Peak in den frühen Morgenstunden (06.00 Uhr bei Patienten, 08.00 Uhr bei Probanden) und einem erneuten Abfall an Müdigkeit, bis diese erneut ab 10.00 Uhr (Patienten) bzw. 12.00 Uhr (Kontrollen) anstieg. Insgesamt lag, bei Patienten und Kontrollen, ein deutlicher Zuwachs an Müdigkeit zwischen Beginn und Ende der Erhebung vor (im Mittel 6,03 Punkte bei Patienten,  $p < 0,001$  und 6,2 Punkte bei Kontrollen,  $p = 0,007$ ).

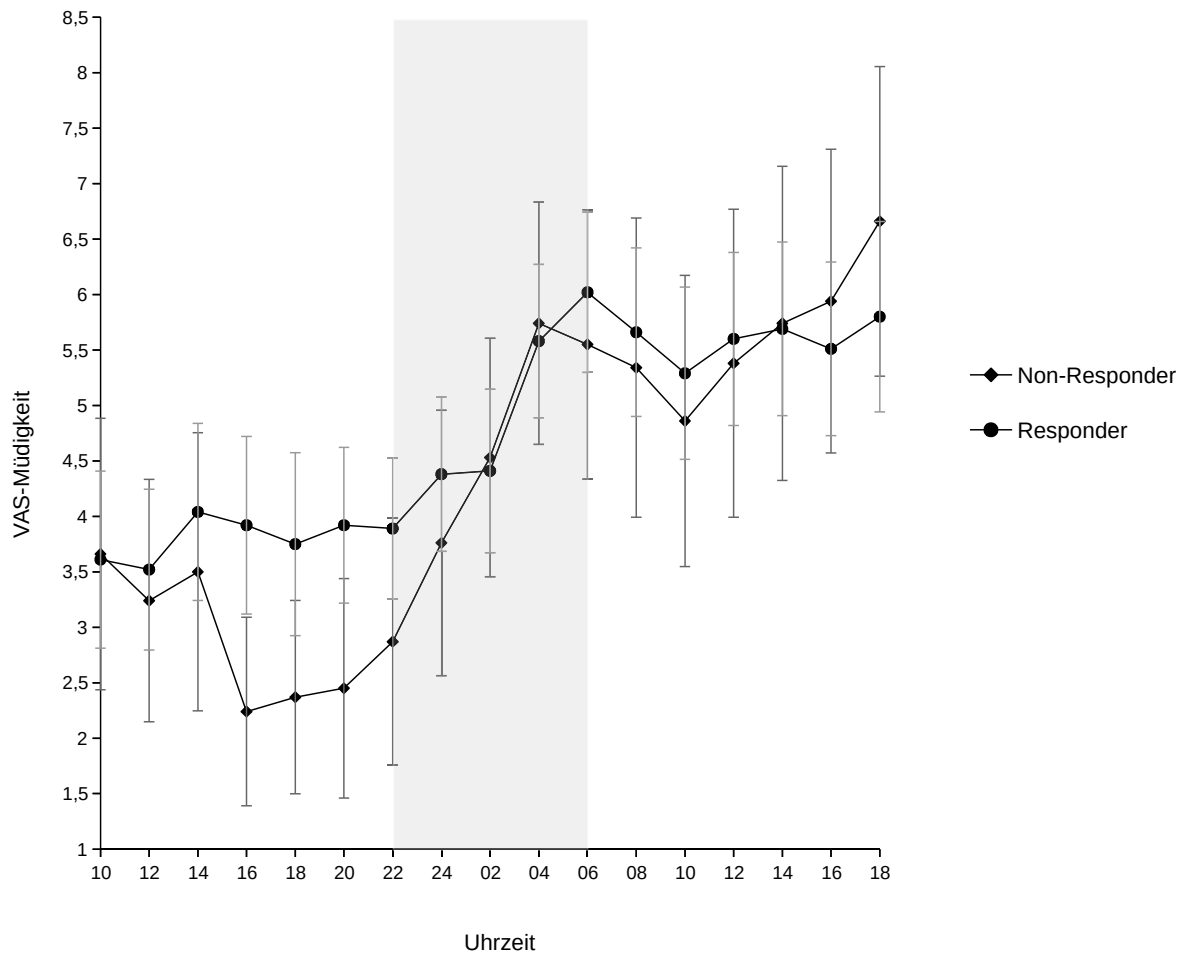


Abbildung 5: Müdigkeit während des SE in Mittelwerten auf der VAS im Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern mit 95%-Konfidenzintervall

Bei Respondern und Non-Respondern zeigte sich ebenso zwischen Erhebungsbeginn und -ende eine deutliche Zunahme der Müdigkeit bei beiden Gruppen (jeweils  $p < 0,001$ ). Bei den Respondern nahm die Müdigkeit bis zu dem Peak bei 06.00 Uhr zu, während diese bei den Non-Respondern am Nachmittag vor SE zunächst ab- und bis 04.00 Uhr erneut steil zunahm. Bis zu einem Peak um 18.00 Uhr in beiden Gruppen blieb die Müdigkeit, bis auf eine Abnahme um 10.00 Uhr, insgesamt konstant.

Es konnte sich ein signifikanter Effekt des Erhebungszeitpunkts zeigen ( $F_{16,544,059} = 11,662$ ,  $p < 0,001$ ). Für die Response sowie die Interaktion zwischen Response und Erhebungszeitpunkt ergab sich jedoch kein signifikanter Effekt. Bei



Non-Respondern zeigte sich, im Vergleich zu Respondern, jedoch für manche Zeitpunkte vor der SE-Nacht eine signifikant niedrigere Müdigkeit (16 Uhr:  $p = 0,04$ ; 20 Uhr:  $p = 0,048$ ; fast signifikant um 18 Uhr:  $p = 0,061$ ). Die geschätzte Korrelation zwischen jeweils zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen war signifikant (AR1 rho,  $p < 0,001$ ).

Die Korrelation zwischen Stimmung und Müdigkeit betrug bei Respondern  $r = 0,54$ , bei Non-Respondern  $r = 0,4$ , im gesamten Patientenkollektiv  $r = 0,58$  und bei den Kontrollen  $r = -0,4$ , wobei diese jedoch nur bei Respondern ( $p = 0,025$ ) und im gesamten Patientenkollektiv ( $p = 0,015$ ) eine statistische Signifikanz erreichte. Weder für die Stimmung noch für die Müdigkeit während des SE ergab sich eine Interaktion mit dem PRS.

### 3.1.3 Individuelle Symptome

Um zu verstehen, wie SE sich kurz- und langfristig auf einzelne Symptome auswirkt, wurden die Ergebnisse der einzelnen MADRS-Items zwischen den Tagen 1 und 4 und zwischen den Tagen 1 und 31 verglichen.

*Tabelle 3: MADRS-Item-Reduktion im Mittel von Tag 1 auf 4 bei Respondern, Non-Respondern und dem gesamten Patientenkollektiv*

Item	Responder (n = 49)			Non-Responder (n = 19)			Gesamt (n = 68)		
	$\Delta \pm SD$	t	p	$\Delta \pm SD$	t	p	$\Delta \pm SD$	t	p
Sichtbare Traurigkeit	2,35 $\pm$ 1,56	10,52	< 0,001	1,11 $\pm$ 1,76	2,74	0,014	2 $\pm$ 1,7	9,69	< 0,001
Berichtete Traurigkeit	2,69 $\pm$ 1,42	13,31	< 0,001	1,16 $\pm$ 1,3	3,88	0,001	2,26 $\pm$ 1,54	12,11	< 0,001
Innere Anspannung	1,45 $\pm$ 1,79	5,66	< 0,001	0,47 $\pm$ 1,39	1,49	0,155	1,18 $\pm$ 1,74	5,59	< 0,001
Schlaflosigkeit	1,3 $\pm$ 2,11	4,2	< 0,001	0,82 $\pm$ 1,47	2,31	0,034	1,17 $\pm$ 1,96	4,77	< 0,001
Appetitverlust	1,35 $\pm$ 1,65	5,71	< 0,001	0,79 $\pm$ 1,36	2,54	0,021	1,19 $\pm$ 1,59	6,19	< 0,001
Konzentrationsschwierigkeiten	1,18 $\pm$ 1,33	6,21	< 0,001	0,21 $\pm$ 1,58	0,58	0,57	0,91 $\pm$ 1,46	1,27	< 0,001
Untätigkeit	1,76 $\pm$ 1,51	8,15	< 0,001	0,74 $\pm$ 1,52	2,11	0,049	1,47 $\pm$ 1,57	7,73	< 0,001
Gefühllosigkeit	1,92 $\pm$ 1,11	12,04	< 0,001	0,53 $\pm$ 1,31	1,76	0,096	1,53 $\pm$ 1,32	9,55	< 0,001
Pessimistische Gedanken	1,61 $\pm$ 1,1	10,3	< 0,001	0,84 $\pm$ 1,38	2,65	0,016	1,4 $\pm$ 1,22	9,42	< 0,001
Selbsttötungsgedanken	1,59 $\pm$ 1,43	7,8	< 0,001	1,21 $\pm$ 1,32	4,01	0,001	1,49 $\pm$ 1,4	8,76	< 0,001

$\Delta$  = Mittlere Differenz

SD = Standardabweichung (für engl. *Standard Deviation*)

t = Testprüfgröße

p = Signifikanzwert

Von Tag 1 auf Tag 4 ergab sich in der Gruppe der Responder eine signifikante Reduktion aller Werte (für jedes Item  $p < 0,001$ ). Bei Non-Respondern reduzierten sich die Items „Sichtbare Traurigkeit“, „Berichtete Traurigkeit“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Untätigkeit“, „Pessimistische Gedanken“ und „Selbsttötungsgedanken“ signifikant.

Ähnlich verhielt sich die Reduktion der Werte von Tag 1 auf 31. Während bei Respondern auch hier bei jedem Item eine signifikante Reduktion vorlag ( $p < 0,001$ ), reduzierten sich bei den Non-Respondern „Sichtbare Traurigkeit“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Konzentrationsschwierigkeiten“ und „Untätigkeit“ signifikant. In dem Gesamtkollektiv der Patienten reduzierten sich alle Werte sowohl von Tag 1 auf 4 als auch von Tag 1 auf 31 signifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 4:** MADRS-Item-Reduktion im Mittel von Tag 1 auf 31 bei Respondern, Non-Respondern und dem gesamten Patientenkollektiv

Item	Responder (n = 25)			Non-Responder (n = 15)			Gesamt (n = 40)		
	$\Delta \pm SD$	t	p	$\Delta \pm SD$	t	p	$\Delta \pm SD$	t	p
Sichtbare Traurigkeit	2,28 $\pm$ 1,79	6,36	< 0,001	1,53 $\pm$ 2,03	2,92	0,011	2 $\pm$ 1,89	6,68	< 0,001
Berichtete Traurigkeit	2,72 $\pm$ 1,79	7,59	< 0,001	1,2 $\pm$ 2,43	1,92	0,076	2,15 $\pm$ 2,15	6,31	< 0,001
Innere Anspannung	1,48 $\pm$ 1,69	4,39	< 0,001	0,47 $\pm$ 1,88	0,96	0,354	1,1 $\pm$ 1,81	3,85	< 0,001
Schlaflosigkeit	1,92 $\pm$ 1,73	5,55	< 0,001	1 $\pm$ 1,73	2,24	0,042	1,58 $\pm$ 1,77	5,64	< 0,001
Appetitverlust	1,84 $\pm$ 2,06	4,48	< 0,001	1,4 $\pm$ 1,8	3	0,009	1,68 $\pm$ 1,95	5,42	< 0,001
Konzentrationsschwierigkeiten	1,28 $\pm$ 2,03	3,15	< 0,001	1,27 $\pm$ 1,98	2,48	0,027	1,27 $\pm$ 1,99	4,06	< 0,001
Untätigkeit	1,88 $\pm$ 1,27	7,41	< 0,001	1,4 $\pm$ 1,84	2,94	0,011	1,7 $\pm$ 1,51	7,14	< 0,001
Gefühllosigkeit	2,04 $\pm$ 1,54	6,62	< 0,001	0,33 $\pm$ 2,35	0,55	0,591	1,4 $\pm$ 2,04	4,35	< 0,001
Pessimistische Gedanken	1,4 $\pm$ 1,47	4,76	< 0,001	0,73 $\pm$ 1,71	1,66	0,119	1,15 $\pm$ 1,58	4,61	< 0,001
Selbsttötungsgedanken	1,68 $\pm$ 1,46	5,74	< 0,001	0,57 $\pm$ 1,55	1,38	0,192	1,28 $\pm$ 1,57	5,09	< 0,001

$\Delta$  = Mittlere Differenz

SD = Standardabweichung (für engl. *Standard Deviation*)

t = Testprüfgröße

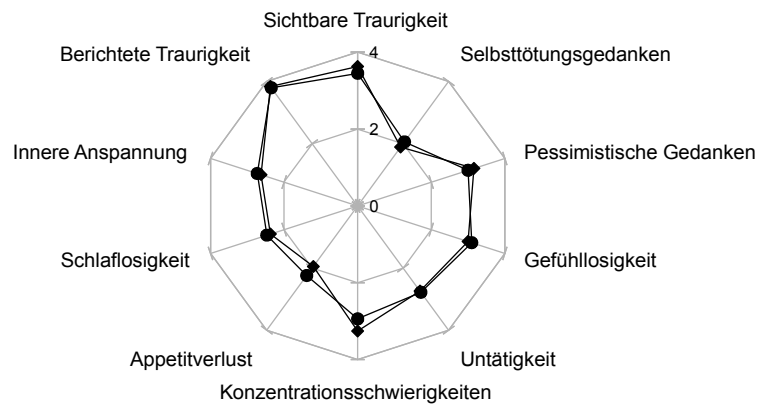
p = Signifikanzwert

Bei Respondern und Non-Respondern lag die größte absolute Symptomreduktion, kurz- und langfristig, bei der Traurigkeit (berichtet und sichtbar). Diese Items waren auch vor dem SE im Mittel am stärksten ausgeprägt (3,45 [sichtbare Traurigkeit] bzw. 3,8 [berichtete Traurigkeit] bei Respondern sowie 3,63 [sichtbare Traurigkeit] bzw. 3,84 [berichtete Traurigkeit] Punkte bei Non-Respondern).

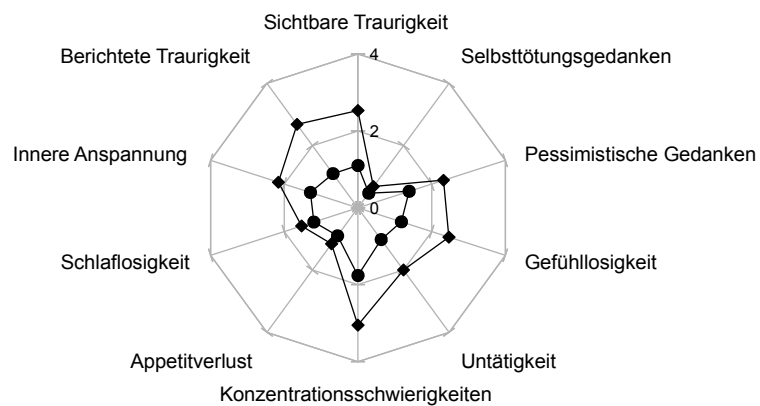
Die prozentuale Symptomreduktion von Tag 1 auf 4 im Gesamtkollektiv lag bei 30 % („Konzentrationsschwierigkeiten“) bis 74 % („Selbsttötungsgedanken“), von Tag

1 auf 31 bei 36 % („Pessimistische Gedanken“) bis 67 % („Appetitverlust“). Bei den Respondern lag sowohl von Tag 1 auf 4 die geringste Reduktion bei „Konzentrationsschwierigkeiten“ (40 %) und die höchste bei „Selbsttötungsgedanken“ (78 %), als auch bei Tag 1 auf 31 („Konzentrationsschwierigkeiten“ 40 %, „Selbsttötungsgedanken“ 77 %). Bei Non-Respondern lag die niedrigste Reduktion von Tag 1 auf 4 bei „Konzentrationsschwierigkeiten“ (6 %), die höchste bei „Selbsttötungsgedanken“ (64 %); von Tag 1 auf 31 lag die niedrigste Reduktion bei „Gefühllosigkeit“ (13 %), die höchste bei „Appetitverlust“ (73 %). Zu keinem Zeitpunkt lag eine durchschnittliche Zunahme der Werte von Tag 1 auf Tag 4 oder 31 vor.

MADRS-Symptome Tag 1



MADRS-Symptome Tag 4



MADRS-Symptome Tag 31

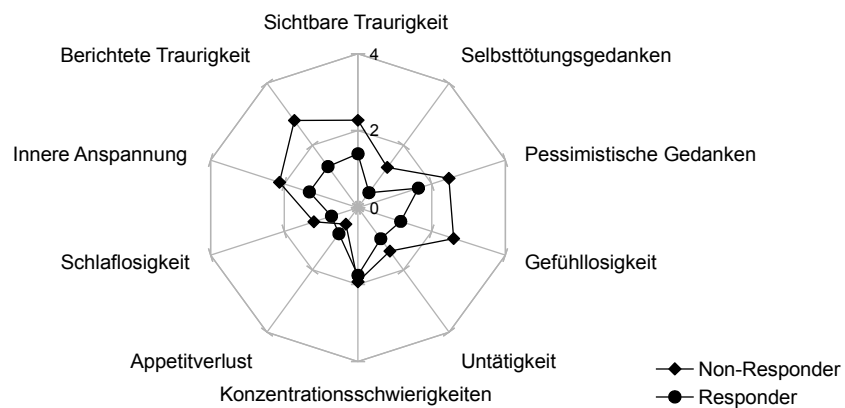


Abbildung 6: MADRS-Items (in Mittelwerten) von Respondern und Non-Respondern an den Tagen 1, 4 und 31

### 3.1.4 Longitudinaler Verlauf von MADRS und BDI-II

Die mittleren initialen MADRS- und BDI-II-Werte waren bei Respondern und Non-Respondern annähernd identisch (MADRS:  $28,53 \pm 6,98$  bei Respondern,  $28,47 \pm 6,64$  bei Non-Respondern; BDI-II:  $30,98 \pm 10,7$  bei Respondern,  $31,47 \pm 8,74$  bei Non-Respondern).

Der Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern war für den MADRS an den Tagen 4 ( $p < 0,001$ ) und 10 ( $p = 0,042$ ) signifikant, für den BDI-II jedoch zu keinem Zeitpunkt.

Für das gesamte Patientenkollektiv war für jeden Erhebungszeitpunkt eine signifikante Abnahme der MADRS- und der BDI-II-Werte im Vergleich zum Baseline-Wert zu verzeichnen (für jeden Zeitpunkt jeweils  $p < 0,001$ ).

Tabelle 5: MADRS- und BDI-II-Mittelwerte bei Respondern und Non-Respondern

	Responder (n = 49)	Non-Responder (n = 19)	Signifikanz <sup>1</sup>
<i>MADRS</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	
Tag 1	28,53	28,47	0,976
Tag 4	11,33	20,42	<b>&lt; 0,001</b>
Tag 10	13,98	18,89	<b>0,042</b>
Tag 17	13	14,76	0,466
Tag 31	11,54	18,8	0,057
<i>BDI-II</i>			
Tag 1	30,6	31,53	0,743
Tag 31	21,65	26,37	0,131
Tag 10	23,06	24,5	0,662
Tag 17	22,26	24,06	0,454
Tag 31	21,41	28,69	0,069

SD = Standardabweichung (für engl. *Standard Deviation*)

<sup>1</sup>nach Zweistichproben-T-Test für unabhängige Variablen

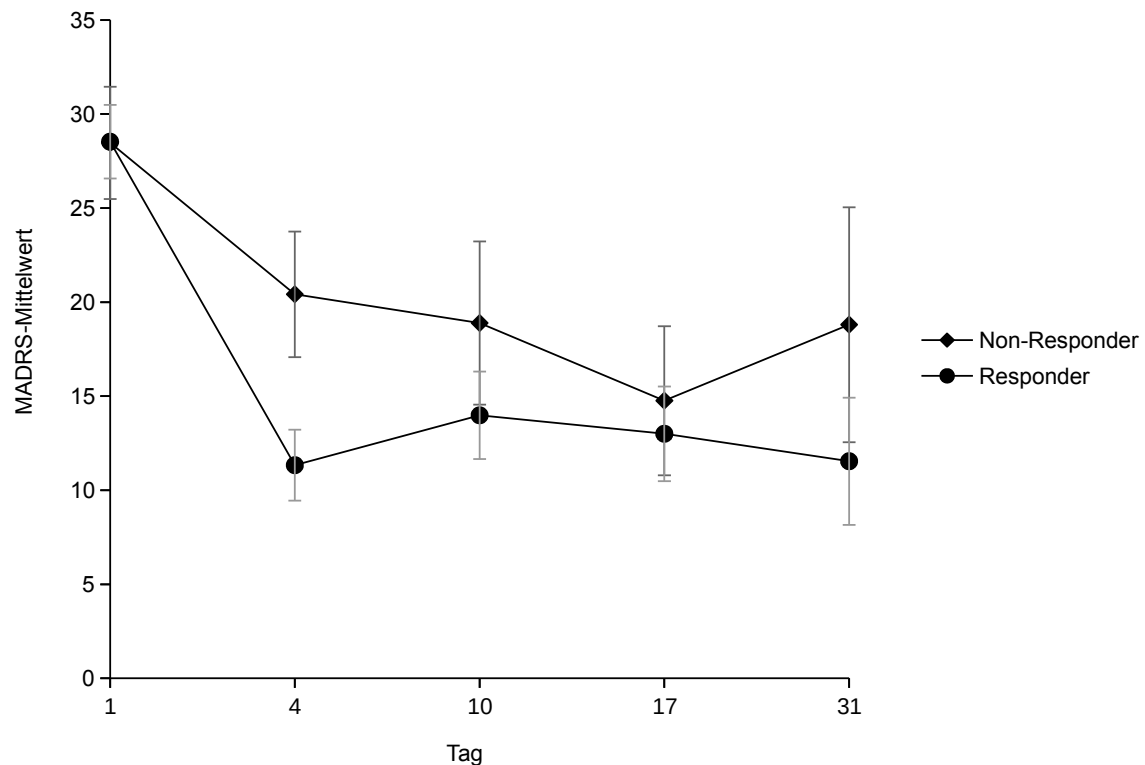


Abbildung 7: MADRS-Verlauf über den Erhebungszeitraum von 31 Tagen.  
Mittelwerte bei Respondern und Non-Respondern mit 95%-Konfidenzintervall

Das gemischte Modell zeigte für den MADRS signifikante Haupteffekte für die Faktoren Response ( $F_{1,68,573} = 6,155$ ,  $p = 0,016$ ), Erhebungszeitpunkt ( $F_{4,87,373} = 49,388$ ,  $p < 0,001$ ), Interaktion zwischen Erhebungszeitpunkt und Response ( $F_{4,87,492} = 5,339$ ,  $p = 0,001$ ) sowie die Jahreszeit, in der SE durchgeführt wurde ( $F_{3,61,090} = 3,854$ ,  $p = 0,014$ ). Die MADRS-Werte im Frühling waren signifikant höher als in anderen Jahreszeiten (im Vergleich zum Sommer:  $p = 0,013$ , Herbst:  $p = 0,02$ , Winter:  $p = 0,002$ ). Für die Faktoren Alter, Geschlecht, Alter bei Ersterkrankung, positiver Familienanamnese, Polarität oder PRS für die Depression ergaben sich keine signifikanten Effekte.

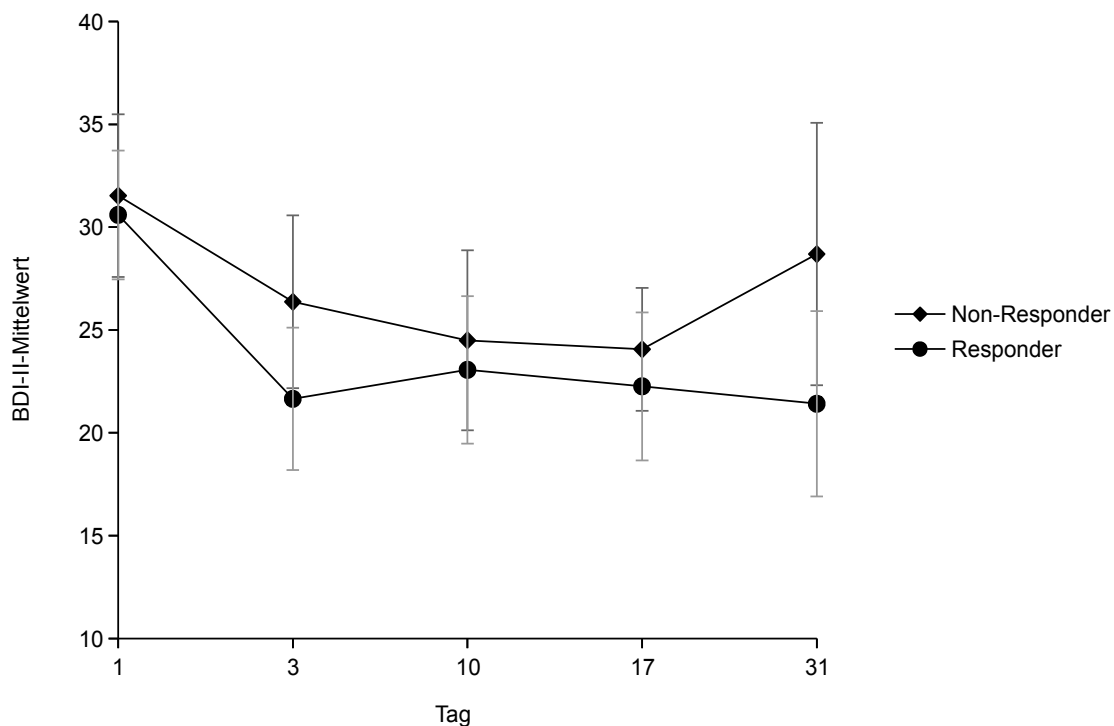


Abbildung 8: BDI-II-Verlauf über den Erhebungszeitraum von 31 Tagen.  
Mittelwerte bei Respondern und Non-Respondern mit 95%-Konfidenzintervall

Für den BDI-II zeigten sich Haupteffekte für das Geschlecht ( $F_{1,56,431} = 5,091$ ,  $p = 0,028$ ), den Erhebungszeitpunkt ( $F_{4,65,719} = 13,140$ ,  $p < 0,001$ ) sowie für die Jahreszeit, in der SE durchgeführt wurde ( $F_{3,57,224} = 9,733$ ,  $p < 0,001$ ). Hier waren, wie bei dem MADRS, signifikant höhere Werte im Frühjahr als in allen anderen Jahreszeiten zu verzeichnen (bei allen Jahreszeiten  $p < 0,001$ ). Für die Interaktion zwischen Response und dem Tag der Erhebung ergab sich kein signifikanter Effekt ( $F_{4,65,719} = 65,719$ ,  $p = 0,296$ ). Weiterhin waren höhere Werte bei Frauen zu verzeichnen ( $t = 2,256$ ,  $df = 56,431$ ,  $p = 0,28$ ). Alle anderen Werte im Modell ergaben keinen signifikanten Effekt.

Die Korrelation zwischen MADRS und BDI-II war für alle Erhebungszeitpunkte konsistent und signifikant (bei allen Pearson  $r \geq 0,4$ ,  $p < 0,001$ ).

Weiterhin wurde die durchschnittliche Krankenhaus-Aufenthaltsdauer bei Respondern und Non-Respondern verglichen. Obgleich nicht signifikant, kann der Trend beobachtet werden, dass – trotz der initial annähernd gleichermaßen

ausgeprägten Schwere der Depression in beiden Gruppen – der Krankenhausaufenthalt bei Patienten, die auf SE respondierten, kürzer war als bei Non-Respondern; sowohl auf die gesamte Aufenthaltsdauer ( $p = 0,173$ ) als auch die Aufenthaltsdauer nach SE ( $p = 0,066$ ) bezogen.

### 3.2 Polygenetischer Risikoscore

Der PRS-Mittelwert des Patientenkollektivs (hier  $n = 72$ ) betrug  $0,45 (\pm 0,19)$ , der der Kontrollpersonen  $0,35 (\pm 0,14)$ . Das Regressionsmodell ergab im Vergleich des PRS zwischen Patienten und Kontrollen eine Tendenz zu höheren Werten bei Patienten ( $p = 0,068$ ), mit einem Nagelkerke  $R^2$  von  $0,140$ . Da das Modell nach Entfernung des PRS nur noch ein Nagelkerke  $R^2$  von  $0,074$  ergab, erschließt sich ein  $\Delta$  Nagelkerke  $R^2$  von  $0,066$  und somit die Folgerung, dass der PRS mit  $6,6\%$  zu der Variabilität des Modells beitrug.

Tabelle 6: PRS-Werte bei Respondern, Non-Respondern, Kontrollen sowie dem (hier verfügbaren) gesamten Patientenkollektiv

	<b>Responder (n = 46)</b>	<b>Non-Responder (n = 18)</b>	<b>Gesamt (n = 72)</b>	<b>Kontrollen (n = 15)</b>
PRS	Mittelwert (SD) 0,42 (0,19)	Mittelwert (SD) 0,51 (0,18)	Mittelwert (SD) 0,45 (0,19)	Mittelwert (SD) 0,35 (0,14)

SD = Standardabweichung (engl. für *Standard Deviation*)

Die Untergruppen-Analyse ergab einen PRS-Mittelwert von  $0,42 (\pm 0,19)$  bei Respondern und  $0,51 (\pm 0,18)$  bei Non-Respondern. Im Vergleich von Respondern, Non-Respondern und Kontrollen, der mittels einer ANOVA durchgeführt wurde, stellte sich ein signifikanter Gruppenunterschied dar ( $F_{2,76} = 3,43$ ,  $p = 0,038$ ). Es wurde ein Post-Hoc-Test nach Tukey durchgeführt, um festzustellen, welcher Gruppenvergleich dieses signifikante Gesamtergebnis antrieb. Es zeigte sich hier ein signifikantes Ergebnis zwischen Non-Respondern und gesunden Kontrollen ( $p = 0,029$ ) hingehend zu höheren Werten bei Non-Respondern.



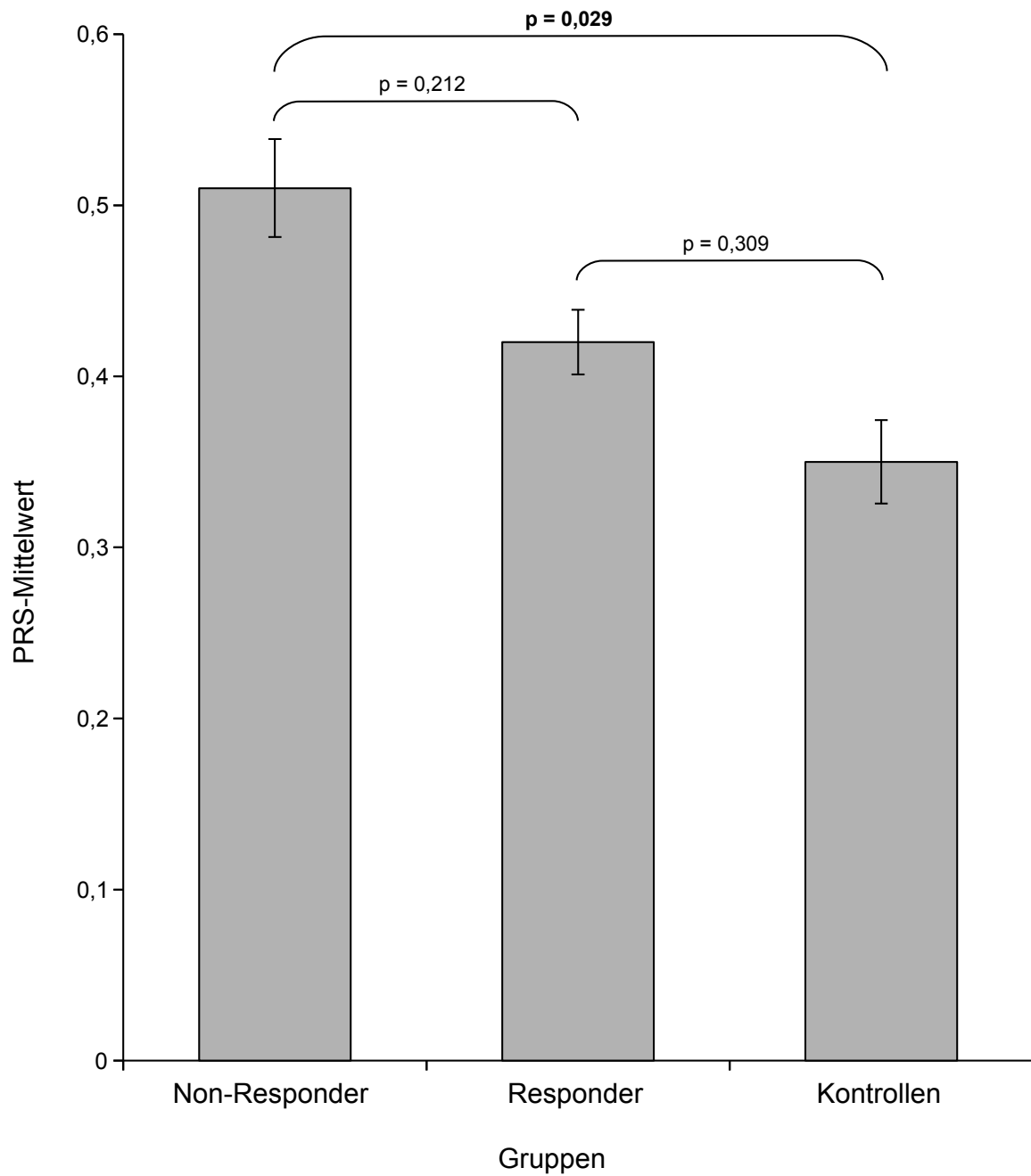


Abbildung 9: PRS-Mittelwerte bei Respondern, Non-Respondern und Kontrollen mit 95%-Konfidenzintervall

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Klinische Ergebnisse

#### 4.1.1 Response und Response-Prädiktoren

Die Response-Quote dieser Studie stimmt mit der durchschnittlichen Response in der Literatur überein (Boland et al., 2017).

In der vorliegenden Studie war das Alter bei Ersterkrankung bei Respondern signifikant höher als bei Non-Respondern. Hierbei handelt es sich um eine klinische Eigenschaft, die in der Vergangenheit erst einmalig im Zusammenhang mit dem SE-Ansprechen beschrieben wurde (Rudolf & Tölle, 1978). Das dort beschriebene höhere Alter bei Ersterkrankung bei SE-Respondern stimmt mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit überein. Obgleich wenig untersucht, ist dieses Ergebnis von hohem Interesse, vor dem Hintergrund, dass ein früheres Erkrankungsalter mit einer höheren Heredität (Sullivan et al., 2000) und entsprechend auch ein höheres PRS mit einem früheren Alter bei Ersterkrankung assoziiert ist (Hyde et al., 2016). Dass dieser bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern niedriger war, macht das Ergebnis des höheren Alters bei Ersterkrankung bei Respondern stimmig.

Das mittlere Alter war in dieser Studie bei Respondern und Non-Respondern annähernd gleich (wenn auch dezent höher bei Respondern). Jedoch zeigte sich in der Regressionsanalyse eine signifikante Korrelation zwischen niedrigerem Alter und Response-Wahrscheinlichkeit. Diese Diskrepanz erscheint kurios, ist jedoch höchstwahrscheinlich dem Einbeziehen von kovariaten Faktoren in der Regressionsanalyse geschuldet. Somit kann, trotz eines annähernd gleichen Alters in beiden Gruppen, die Wahrscheinlichkeit für eine Response statistisch gesehen dennoch bei jüngeren Patienten als höher angesehen werden. Dies entspricht einigen Untersuchungen in der Literatur (Pflug & Tölle, 1971b; Clark & Golshan, 2007), obgleich viele Studien keinen Zusammenhang zwischen Response und Alter feststellen konnten (Fähndrich, 1982; Holsboer-Trachsler & Ernst, 1986; Haug, 1992). Insgesamt wird in Übersichtsarbeiten sowie einer aktuellen Meta-Analyse von

der Abwesenheit eines Einflusses des aktuellen Alters auf das SE-Ansprechen ausgegangen (Kuks & Tölle, 1991; Wirz-Justice & Van den Hoofdakker, 1999; Boland et al., 2017).

Die häufig beschriebene Beobachtung, dass Patienten mit einer starken, insbesondere wenn positiven, DV gut auf SE ansprechen (Elsenga & Van den Hoofdakker, 1987; Reinink et al., 1990; Haug, 1992; Martiny et al., 2013), konnte in dieser Arbeit nicht reproduziert werden; wie zuvor unter anderem in den Arbeiten von Fähdrich (1981) und Szuba et al. (1991). Arbeiten, die keinen prädiktiven Wert des DV finden konnten, wurden von Reinink et al. (1990) darauf zurückgeführt, dass in solchen Studien nicht zwischen einem „Morgen-“ und „Abendtyp“ unterscheiden wurde, sondern nur der Unterschied zwischen dem generellen Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein von DV analysiert wurde. Weiterhin wurde dort empfohlen, die anamnestischen Angaben der Patienten eher als Maßstab heranzunehmen, als sich an einzelnen Tagesschwankungen, etwa am Tag vor Durchführung des SE, zu orientieren (Reinink et al., 1990). Wenngleich in diesem Kollektiv diese beiden Kriterien erfüllt wurden, konnte dennoch keine Assoziation zwischen DV und Response auf SE herausgestellt werden. Jedoch fand hier lediglich eine Evaluation der DV durch den Patienten an Tag 17 statt, wobei eine prospektive, longitudinale Erfassung der tatsächlichen DV eventuell genauere Ergebnisse hätte liefern können (Reinink et al., 1993). Weiterhin fand die Erhebung der DV mittels des D-MEQ statt, während die meisten anderen Studie andere Maßstäbe verwendeten, und DV somit anders definiert wurde - ebenso wie generell eine andere Definition der Response an sich stattfand.

Responder und Non-Responder zeigten in dieser Studie eine annähernd identische initiale Schwere der Depression auf. Dies stimmt mit der überwiegenden Annahme in der Literatur überein, dass die initiale Depressionsschwere keinen Einfluss auf das Ansprechen auf SE hat (Pflug & Tölle, 1971b; van den Burg & van den Hoofdakker, 1975; Szuba et al., 1991; Haug, 1992; Reinink et al., 1993; Clark & Golshan, 2007). Doch auch hier gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen, durch Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen stark ausgeprägter initialer Symptomatik und dem SE-Ansprechen beschreiben (Rudolf & Tölle, 1978; Reinink et

al., 1990). Während die Studie von Reinink et al. (1990) über ein größeres Kollektiv als die vorliegende Studie verfügt, unterscheidet die Studie von Rudolf & Tölle (1978) sich von der vorliegenden Arbeit methodisch aufgrund des wesentlich geringeren Kollektivs ( $n = 40$ ); beide Arbeiten ziehen zudem andere Instrumente zur Evaluation der Depressionsschwere (HDRS mit 17 Items; Hamilton, 1960, bzw. die Depressionsskala von Bojanovsky und Chloupkova; Bojanovský & Chloupková, 1966) heran.

Bezüglich des Effekts des SE bei bipolaren Patienten bietet die Literatur ebenso widersprüchliche Thesen. Während ein großes Review keinen Unterschied in der Ansprechwahrscheinlichkeit zwischen uni- und bipolaren Patienten beschreibt (Wu & Bunney, 1990), vermuten andere Quellen eine wesentlich bessere Ansprechwahrscheinlichkeit bei bipolaren Patienten (Hemmeter et al., 2010). Eine aktuelle Meta-Analyse beschreibt keinen wesentlichen Unterschied, mit einer Tendenz zur besseren Response bei unipolarer Depression (Boland et al., 2017). Obgleich in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied in den Response-Raten zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten bestand, ist eine sichere Aussage aufgrund der geringen Anzahl bipolarer ( $n = 7$ ) bei einer hohen Anzahl von unipolaren Patienten ( $n = 61$ ) in diesem Kollektiv nur sehr eingeschränkt möglich.

Einer aktuellen Meta-Analyse zufolge scheint kein klinisch-demographisches Charakteristikum einen klaren Einfluss auf das SE-Ansprechen zu haben (Boland et al., 2017). Jedoch ging das Alter bei Ersterkrankung nicht in das Meta-Regressionsmodell dieser Arbeit ein, sodass dieser Aspekt, insbesondere vor dem Hintergrund der Annahme, dass ein früheres Alter bei Ersterkrankung mit einer höheren Vererbbarkeit und somit einer höheren genetischen Last assoziiert ist (Sullivan et al., 2000), in zukünftigen Studien weiter untersucht werden sollte.

#### 4.1.2 Stimmung und Müdigkeit während des SE

Vor dem Hintergrund der annähernd gleichen initialen Depressionsschwere bei Respondern und Non-Respondern scheint die bessere Stimmung bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern vor sowie während der Durchführung des SE bemerkenswert. Auch wenn dies selbstverständlich den multiplen Symptomen

geschuldet ist, die der MADRS abdeckt, muss auch beachtet werden, dass sowohl MADRS als auch BDI-II depressive Symptome prüfen, die meist negativ formuliert sind (wie bspw. „Traurigkeit“), während die Erhebung des VAS eine positive Eigenschaft abfragt. Dieses Ergebnis könnte einen Hinweis darauf geben, dass eine bessere initiale Stimmung oder sogar eine positive Einstellung gegenüber der Therapie prädiktiv für den Therapieerfolg sein könnte. Die Erwartungshaltung an die Therapie – insbesondere aufgrund der unkomplizierten und schnellen Erhebung – sollte in zukünftigen SE-Untersuchungen definitiv mit beurteilt werden.

Insgesamt war auch bei den Non-Respondern eine Stimmungsbesserung während des SE zu verzeichnen. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur (Fähndrich, 1982) und mit dem Ergebnis, dass – sowohl bei Respondern, Non-Respondern als auch dem Gesamtkollektiv – die größte Symptomreduktion kurz- und langfristig in der Stimmung zu verzeichnen war.

Bei Respondern war der Peak in der Stimmung zwischen 24.00 Uhr und 02.00 Uhr am Morgen zu verzeichnen und ist somit konform mit den Angaben von Wirz-Justice & Van den Hoofdakker (1999). Die Stimmung bei Non-Respondern verbesserte sich gradueller mit einem Peak in den frühen Morgenstunden (06.00 Uhr). Bei beiden Untergruppen fand im vorliegenden Kollektiv am Tag nach SE eine kontinuierliche Verbesserung der Stimmung statt, mit einem deutlichen Peak zwischen 16.00 Uhr und 18.00 Uhr bei Respondern. Dieser ist höchstwahrscheinlich mit Vorfreude auf die anstehende Schlafphase bei lang anhaltender Wachsamkeit assoziiert, obgleich hier auch hier der stärker ausgeprägte Peak bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern zu beachten ist, der eventuell auf ein stärker ausgeprägtes Gefühl der Hoffnung bei Respondern zurückgeführt werden kann. Die Kontrollpersonen zeigten eine kontinuierliche Verschlechterung der Stimmung während der SE-Nacht, mit einem Tiefpunkt bei 08.00 Uhr am Morgen des Folgetags, woraufhin die Stimmung im Laufe des darauffolgenden Vormittags zu- und daraufhin erneut graduell abnahm. Insgesamt kam es in dieser Gruppe zu der geringsten Gesamtänderung der Stimmung, was sich mit Angaben in der Literatur deckt, die das Ausbleiben eines stimmungsaufhellenden Effekts (Pflug & Tölle, 1971a) und sogar eine vermehrte neuroendokrinologische Stressreaktion durch SE (Minkel et al., 2014) bei gesunden

Personen beschreiben.

Sowohl die initiale Müdigkeit, als auch der Verlauf der Müdigkeit unterschieden sich nur minimal zwischen den Gruppen. Non-Responder zeigten am Nachmittag und frühen Abend vor SE insgesamt weniger Müdigkeit als Responder und Kontrollen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund interessant, als dass in der Vergangenheit weniger Müdigkeit vor Durchführung des SE als Prädiktor für gutes Ansprechen beschrieben wurde (Bouhuys et al., 1995). Aufgrund der geringen Unterschiede zwischen den Gruppen und der damit verbundenen schweren Beurteilbarkeit stehen diese Ergebnisse jedoch nicht im Widerspruch zueinander. In der Studie von Bouhuys et al. (1995) zeigte sich darüber hinaus, wie in der vorliegenden Arbeit, eine Zunahme an Müdigkeit im Verlauf der Nacht bei Respondern und Non-Respondern.

Im gesamten Patientenkollektiv lag eine statistisch signifikante, mittelstarke und positive Korrelationen zwischen der Stimmung und der Müdigkeit vor. Interessanterweise zeigten die Kontrollpersonen eine zwar schwächere, doch negative Korrelation zwischen Müdigkeit und Stimmung (obgleich nicht statistisch signifikant), was oben genannte These des fehlenden stimmungsaufhellenden Effekts bei gesunden, im Gegensatz zu depressiven Personen, unterstützt.

Bei der Auswertung der VAS-Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass vielen Patienten das Ausfüllen der Skalen schwer fiel, da diese eine unterschiedlich ausgerichtete Polung aufwiesen („schlecht gestimmt“ bei 0 und „gut gestimmt“ bei 10 Punkten sowie „extrem müde“ = 0 Punkte und „gar nicht müde“ = 10 Punkte).

#### 4.1.3 Individuelle Symptome

Alle einzelnen MADRS-Items reduzierten sich im Gesamtkollektiv signifikant von Tag 1 auf Tag 4 sowie 31. Insgesamt zeigten sich höhere Differenzen zwischen dem MADRS vor und nach dem SE bei Respondern als bei Non-Respondern, sodass auch dieses Ergebnis eine ausgeprägtere Verbesserung bei Respondern als bei Non-Respondern widerspiegelt und den CGIC als Response-Kriterium bestätigt. Die Symptomreduktion zwischen Tag 1 und Tag 4 war bei allen Gruppen deutlicher als die von Tag 1 auf Tag 31, was die schnelle Wirksamkeit des SE widerspiegelt. Die

größte absolute Symptomreduktion zeigte sich sowohl in der berichteten als auch in der sichtbaren Traurigkeit, was vergangene Untersuchungen bekräftigt, die die exzellente Wirkung des SE auf die Stimmung beschreiben (Pflug & Tölle, 1971b; Rudolf & Tölle, 1978; Kraft et al., 1984). Die Verbesserung der individuellen Symptome im Gesamtkollektiv schien in dieser Studie zum Teil ausgeprägter als in vergangenen Untersuchungen – so beschreiben Rudolf & Tölle (1978) z. B. für jedes Symptom eine lediglich nicht signifikante Verbesserung; wobei diese Arbeit von der Vorliegenden im angewandten Beurteilungsinstrument abweicht.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Untergruppen lag die prozentual geringste Verbesserung bei den Konzentrationsschwierigkeiten (mit Ausnahme der Erhebung von Tag 1 auf Tag 31 bei Non-Respondern). Die Wirksamkeit des SE auf das durch die Depression bedingte Konzentrationsdefizit wurde bisher noch nicht detailliert in Studien beschrieben, jedoch scheint ein Ausbleiben einer verbesserten Konzentration naheliegend vor dem Hintergrund der kurzfristigen Beeinträchtigung kognitiver Leistungen durch SE (Lim & Dinges, 2010). Ebenso wurde die ausgeprägte Reduktion von Selbsttötungsgedanken, die insbesondere in der Erhebung von Tag 1 auf 4 bemerkenswert stark ausgeprägt ist, bereits vorbeschrieben (Pflug & Tölle, 1971b; Sahlem et al., 2014).

Die Verbesserung einzelner Symptome war bei Respondern und Non-Respondern ähnlich und spricht somit an dieser Stelle für ähnliche Mechanismen des SE bei beiden Gruppen.

#### 4.1.4 Longitudinaler Verlauf von MADRS und BDI-II

Die initiale Schwere der Symptomatik war zwischen Respondern und Non-Respondern sowohl im MADRS als auch im BDI-II sehr ähnlich. Eine hohe Übereinstimmung von MADRS und BDI-II blieb im Verlauf des Erhebungszeitraums von 31 Tagen bestehen, sowohl bei SE-Respondern als auch bei Non-Respondern. Dies ist in Hinblick auf ein Studienergebnis interessant, das beschreibt, dass Non-Responder auf Chronotherapie eine geringere Korrelation zwischen Selbst- und Fremdbewertung aufweisen als Responder (Suzuki et al., 2016). Wenngleich in der vorliegenden Studie die Korrelation zwischen MADRS und BDI-II durchgehend

signifikant war, so war die Interaktion zwischen Response und Erhebungszeitpunkt nur für den MADRS, aber nicht für den BDI-II signifikant. Dies könnte zum Einen daran liegen, dass der BDI-II vordergründig maladaptive Persönlichkeitsmerkmale widerspiegelt, bei denen eine kurzfristige Veränderung nicht zu erwarten ist (Svanborg & Asberg, 2001). Zum Anderen muss beachtet werden, dass beide Fragebögen nicht nur unterschiedlich viele Items besitzen, die unterschiedliche Symptome abfragen, sondern auch, dass die Diskrepanz zwischen Eigen- und Fremdevaluation stark von individuellen klinischen und demographischen Faktoren abhängt (Rane et al., 2010).

Der BDI-II-Verlauf spiegelt insgesamt die Response auf den SE wesentlich schwächer wider als der MADRS, was auch in der kognitiven Verzerrung bei depressiven Patienten begründet liegen könnte (Suzuki et al., 2016). Darüber hinaus gehen die höheren BDI-II-Werten bei Frauen (Dunlop et al., 2011) sowie die allgemein stärker ausgeprägte Depressionsschwere im Frühjahr mit der Studienlage einher (Cobb et al., 2014).

Die longitudinalen Ergebnisse zeigen für Responder und Non-Responder eine deutliche Besserung über den Verlauf der Zeit. Selbstverständlich muss beachtet werden, dass die Patienten nicht nur SE, sondern zusätzliche (unter anderem medikamentöse) Therapien erhielten. Dennoch legt der Unterschied in den MADRS- sowie BDI-II-Ergebnissen zwischen den Gruppen nahe, dass der Verlauf sich zwischen Personen, die auf SE ansprachen, und solchen, die nicht ansprachen, unterschied. Wenngleich die MADRS-Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern am Tag 17 und 31 nicht signifikant waren, stellt sich dennoch die Frage, ob SE selbst ein Prädiktor für günstiges Ansprechen auf andere Therapieformen darstellen könnte. Diese Vermutungen werden weiterhin durch das Ergebnis gestützt, dass die Aufenthaltsdauer nach dem SE bei Non-Respondern – wenn auch nur als Trend – länger war als bei Respondern. Der Effekt des SE-Ansprechens auf den Langzeitverlauf sollte in weiteren Untersuchungen genauer beobachtet werden.

Bezüglich der Prädiktion einer Langzeitwirkung konnte eine aktuelle Studie zeigen, dass die Differenzierung zwischen Tag 1- und Tag 2-Response eine wesentliche Rolle spielt, da eine Response nach dem Erholungsschlaf bei bipolaren Patienten



eine prädiktive Funktion für eine Wirkung bis zum Erhebungsende (6 Tage nach SE) erfüllte, während dies bei Tag 1-Response nicht der Fall war (Suzuki et al., 2018). Obgleich die vorliegende Arbeit keine Unterscheidung zwischen Tag 1- und Tag 2-Respondern unternahm, sollten zukünftige Studien diesen Punkt berücksichtigen.

## 4.2 Polygenetischer Risikoscore

Die Untersuchung des PRS für die Depression ergab einen höheren PRS bei depressiven Patienten als bei Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis war zu erwarten und bestätigt bisherige Untersuchungen (Levine et al., 2014), betont allerdings nichtsdestotrotz die Validität des PRS und somit die Relevanz dieses Verfahrens für die zukünftige Forschung.

Es ist jedoch bemerkenswert, dass Non-Responder eine höhere genetische Last aufzuweisen scheinen als Responder (wenn auch nur als Trend). Dieses Ergebnis weist nicht nur darauf hin, dass prinzipiell ein Unterschied im genetischen Risiko des respondierenden und des nicht-respondierenden Kollektivs vorliegt, sondern ebenso darauf, dass die Response mit einem niedrigeren genetischen Risiko für die Depression einher geht. Das höhere Alter bei Ersterkrankung bei Respondern stützt diese Annahme. Auch in der Literatur wurde beschrieben, dass Patienten mit einer geringeren biologischen Last für die Depression eher auf SE respondieren, als solche mit einer höheren Last (Nissen et al., 2001). Der Zusammenhang zwischen genetischer Last für die Depression und der Response auf SE sollte unbedingt Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Die Bestimmung des PRS stellt ebenso wie GWAS eine hervorragende Möglichkeit dar, die biologischen Mechanismen komplexer Erkrankungen wie der Depression zu erforschen. Obgleich frühere GWAS-Untersuchungen nur wenige Hinweise auf mit der Depression assoziierte Loci gaben (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium et al., 2013), gelang es neueren Studien inzwischen, Risiko-Loci für die Depression zu identifizieren (CONVERGE consortium, 2015; Hyde et al., 2016). Diese Ergebnisse sollten in zukünftigen Untersuchungen, mit größeren Kohorten, mit der SE-Forschung zusammengeführt werden.

### 4.3 Limitierungen der Studie

Die vorliegende Studie weist durch ihren naturalistischen Charakter mehrere Limitierungen auf.

Bei der Betrachtung des Patientenkollektivs muss beachtet werden, dass, obgleich eine Kontrollgruppe durch gesunde Personen vorhanden war, keine Gruppe von depressiven Patienten zum Vergleich herangezogen wurde, die keinen SE durchliefen. Die Teilnehmer waren weiterhin weder verblindet noch randomisiert und der Großteil der Patienten erhielt zum Zeitpunkt des SE antidepressive Medikation.

Als Response-Kriterium wurde der CGIC herangezogen. Vorrangig wird in der Literatur jedoch die Reduktion der Punktwerte in Fremdbewertungsskalen als Response-Kriterium verwendet (Boland et al., 2017). Hierbei variieren die Cut-Off-Werte stark, was jedoch zu keinem Unterschied in den Response-Raten zu führen scheint (Clark & Golshan, 2007). Dennoch muss der CGIC als unkonventionelles Response-Kriterium vorsichtig interpretiert werden und bietet als globales Instrument keine Aussage darüber, welche Symptome der Depression sich durch den SE verbesserten.

Weiterhin muss für die Interpretation der Verbesserung einzelner Symptome beachtet werden, dass der MADRS kein ideales Instrument für das Darstellen von kurzfristigen Änderungen darstellt (Montgomery & Asberg, 1979).

Neben der ungleichen Verteilung hinsichtlich der Response (49 Responder und 19 Non-Responder) muss bei der Interpretation der longitudinalen MADRS- und BDI-II-Daten beachtet werden, dass viele Patienten – insbesondere Responder – vor Abschluss der Studie aus dem stationären Rahmen entlassen wurden und somit aus der weiteren Datenerhebung ausschieden. Zukünftige SE-Studien sollten den Langzeitverlauf der SE-Patienten auch über den stationären Aufenthalt hinaus analysieren, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen SE-Response und Remission zu untersuchen.

In Hinblick auf die statistische Analyse muss erwähnt werden, dass die p-Werte nicht auf multiples Testen korrigiert wurden.

Zuletzt muss beachtet werden, dass, obgleich diese Studie eines der größten Kollektive unter klinischen SE-Studien aufweist, mit unter 100 Teilnehmern immer

noch ein insgesamt kleines Kollektiv vorliegt. Dies muss insbesondere bei Interpretation der genetischen Analyse beachtet werden. In der Zukunft sollten SE-Studien mit größeren Kollektiven, idealerweise inklusive genetischer Analysen, durchgeführt werden.

### 4.4 Schlussfolgerung

Seit Jahrzehnten stellt der SE durch seine rapide, wenn auch kurzanhaltende antidepressive Wirkung ein klinisches und wissenschaftliches Rätsel dar. Es liegt nahe zu erwarten, dass die Lösung dieses Rätsels mit Einblicken in die Pathologie der Depression einher gehen wird. Um dieser Lösung näher zu kommen, ist es essenziell, zu verstehen, was Personen charakterisiert, die von SE profitieren, im Gegensatz zu jenen, die nicht profitieren. Diese Arbeit zielt darauf ab, dieser Charakterisierung auf klinischer Ebene sowie hinsichtlich des PRS näher zu kommen.

Neben einem höheren Alter bei der Ersterkrankung sowie einer höheren Responsewahrscheinlichkeit bei niedrigerem Alter zeigten sich keine klinisch-demographischen Prädiktoren für das Ansprechen auf SE. Die aktuelle Studienlage geht davon aus, dass klinisch-demographische Faktoren generell keinen bedeutenden Einfluss auf das SE-Ansprechen haben (Boland et al., 2017). Jedoch wurde das Alter bei Ersterkrankung hierbei nicht einbezogen und sollte definitiv in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Weiterhin zeigte sich unmittelbar vor dem SE eine bessere Stimmung bei Respondern als bei Non-Respondern, während sich die Stimmung während des SE bei beiden Gruppen besserte, obgleich die Interaktion zwischen Erhebungszeitpunkt und Response nicht signifikant war. Die bessere initiale Stimmung bei Respondern könnte einen prädiktiven Wert besitzen oder eine positive Einstellung gegenüber der Therapie bei Respondern widerspiegeln. Ebenso könnte diese eine prädiktive Aussagekraft für das SE-Ansprechen besitzen. Die Stimmung und Erwartung an die Therapie sollten in zukünftigen Untersuchungen mit einbezogen werden.

Die größte absolute Symptomverbesserung lag für beide Gruppen bei der Traurigkeit. Auch die Symptome mit der niedrigsten (Konzentrationsstörungen) und

höchsten (Selbsttötungsgedanken) prozentualen Änderung von Tag 1 auf Tag 4 waren in beiden Gruppen identisch. Die Daten sprechen somit gegen einen Gruppenunterschied hinsichtlich der Besserung einzelner Symptome.

Der Langzeitverlauf zeigte eine hohe Korrelation zwischen den MADRS- und den BDI-II-Daten. Responder und Non-Responder unterschieden sich in den MADRS-Werten der Tage 4 und 10 signifikant. Das Ergebnis, dass zwar für beide Gruppen eine Verbesserung vorlag, diese jedoch bei Respondern ausgeprägter war, lässt vermuten, dass SE auch als Indikator für ein besseres Ansprechen auf andere Therapien dienen könnte.

Darüber hinaus bedient sich diese Studie erstmalig an der Methode des PRS im Zusammenhang mit SE. Es ergaben sich signifikant höhere Werte bei Non-Respondern als bei Kontrollen sowie (nicht signifikant) höhere Werte bei Non-Respondern als bei Respondern. Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass genetische Mechanismen durchaus bei der Wirkung des SE involviert sind und die genetische Last für die Depression das Ansprechen auf SE beeinflussen könnte. Diese Annahme wird gestärkt durch das höhere Alter bei Erstmanifestation bei Respondern.

Wenngleich zahlreiche, größtenteils ältere, Studien klinische und demographische Einflussfaktoren auf den SE untersuchten, so enthält die Literaturlage wenige Untersuchungen hinsichtlich Unterschiede in dem Verlauf des SE zwischen Respondern und Non-Respondern. Diese sollten in der zukünftigen Forschung, bei einer immer stärkeren Fixierung auf genetische und molekulare Prozesse, nicht in Vergessenheit geraten und weiter untersucht werden.

Bei der Suche nach dem Mechanismus hinter dem SE darf weiterhin die Wirksamkeit dieser Therapie über die Depression hinaus nicht übersehen werden. Jedoch existiert wenig Literatur zu SE bei anderen Erkrankungen außer der Depression und der bipolaren Störung (Fähndrich, 1982; Demet et al., 1999). Hierzu sollten zukünftige Studien folgen, um die möglicherweise umfänglichen Einsatzbereiche dieser schnell wirksamen und nebenwirkungsarmen Therapie zu untersuchen. Weiterhin könnten weitere Untersuchungen in diesem Bereich wertvolle Hinweise auf die Mechanismen hinter dem SE geben.

Ebenso stellt sich die Frage, inwieweit die Wirksamkeit des SE über die Behandlung bei Erwachsenen hinaus gehen kann. Die Datenlage zu SE im Kindes- und Jugendalter ist sehr begrenzt (Naylor et al., 1993; Gest et al., 2016), deutet jedoch an, dass bei Kindern und Jugendlichen ein ebenso vielversprechender Erfolg wie bei Erwachsenen erwartet werden kann. Diese Ergebnisse sollen zum Einen Kliniken dazu motivieren, SE auch im kinder- und jugendpsychiatrischen Rahmen (insbesondere bei Jugendlichen) anzuwenden, und zum Anderen dazu, mehr Forschung in diesem Bereich zu betreiben.

Viele Untersuchungen sprechen dafür, dass genetische und molekulare Faktoren, wie bspw. Veränderungen an der molekularen Uhr (Arnardottir et al., 2014; B. G. Bunney et al., 2015) oder die Hochregulation von Proteinen wie Homer1a (Maret et al., 2007) einen wichtigen Angriffspunkt des SE darstellen. Dennoch bleiben die genauen Zusammenhänge, durch die dessen antidepressive Wirkung zustande kommt, nach wie vor unklar (Serchov et al., 2016). Bei der immensen Anzahl an Genen, die durch SE in ihrer Expression beeinflusst werden (da Costa Souza & Ribeiro, 2015), bleibt zu erwarten, dass sich in kommenden Studien zunehmend mehr Zusammenhänge zwischen der antidepressiven Wirkung des SE und die durch diesen hoch- und herunterregulierten Gene zeigen.

Die Charakterisierung von Respondern auf SE bleibt essenziell, um zu verstehen, an welchem Mechanismus der Depression der SE angreift, um hieraus möglicherweise weitere Therapien zu modellieren. Zukünftige SE-Untersuchungen sollten sich moderner Methoden wie GWAS und PRS bedienen. Klinische SE-Studien beschreiben viele heterogene, teils widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Phänotyps, doch angesichts derer auch heterogener Methoden sollte die aktuelle Annahme, dass dieser sich zwischen Respondern und Non-Respondern nicht wesentlich zu unterscheiden scheint (Boland et al., 2017), mit Vorsicht interpretiert werden muss. Die weitere Forschung des SE sollte somit zwar, auch nach Jahrzehnten der Suche eines klinischen Anhaltspunktes für die Wirksamkeit des SE, den Phänotypen nicht aus dem Auge verlieren, doch den Fokus nichtsdestotrotz auf den Genotypen lenken. Angesichts der Verfügbarkeit der exzellenten gentechnischen Methoden und der vielversprechenden Ergebnisse, die

Untersuchungen mit diesen bereits lieferten (B. G. Bunney et al., 2015; Massart et al., 2014; Ramaker & Dulawa, 2017), könnte somit der Antwort auf das Rätsel um die Wirkweise des SE und somit dem Verstehen der Mechanismen der Depression selbst, einen Schritt näher gekommen werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Depression stellt ein weltweit verbreitetes Krankheitsbild dar, für das zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Während die meisten Behandlungen eine hohe Wirklatenz aufweisen, stellt therapeutischer Schlafentzug durch seine kurze, doch rapide Wirkung einen vielversprechenden Therapieansatz dar. Die Mechanismen hinter dieser Therapie sind noch unklar – es scheint jedoch möglich, dass das Verständnis dieser Mechanismen mit Kenntniskerngewinn hinsichtlich biologischer Grundlagen der Depression selbst einher gehen könnte. Während die klinische Studienlage durch heterogene Methoden und widersprüchliche Ergebnisse gekennzeichnet ist, befassen sich aktuellere Studien vermehrt mit genetischen Grundlagen des Schlafentzuges. Ebenso ist die heutige Depressionsforschung geprägt von genetischen Untersuchungen, die sich Methoden wie dem Erheben des Polygenetischen Risikoscores bedienen. Dieser wurde bis dato jedoch noch nicht in der Schlafentzugsforschung genutzt. Diese Arbeit fokussiert sich auf die Charakterisierung von auf therapeutischen Schlafentzug respondierenden Patienten im Vergleich zu nicht-respondierenden. Es wurden klinische Faktoren sowie das polygenetische Risiko für die Depression der Studienteilnehmer untersucht.

Achtundsiebzig Patienten und 15 Kontrollpersonen unterliefen therapeutischen Schlafentzug, teilweise mit Schlafphasenverschiebung. Zuvor wurden klinisch-demographische Faktoren erhoben. Während der Therapie gaben Teilnehmer regelmäßig Müdigkeit und Stimmung auf einer visuellen Analogskala an. Mittels Selbst- und Fremdbeurteilungsbögen wurden depressive Symptome vor der Therapie sowie an mehreren Zeitpunkten danach erfasst und analysiert. Individuelle Symptome auf der Fremdbeurteilungsskala wurden hinsichtlich der Veränderung durch den therapeutischen Schlafentzug untersucht und zwischen der respondierenden und nicht-respondierenden Gruppe verglichen. Weiterhin wurde für jeden Teilnehmer der Polygenetische Risikoscore erhoben und das Vorhandensein eines Unterschiedes zwischen den Gruppen überprüft.

Es zeigte sich, dass ein höheres Alter bei Ersterkrankung an der Depression sowie ein niedrigeres Alter mit einer höheren Responsewahrscheinlichkeit assoziiert ist. Vor

dem Schlafentzug zeigte sich, bei annähernd gleicher initialer Depressionsschwere, eine bessere Stimmung bei Respondern als bei Non-Respondern, während sich die Stimmung während der Therapie bei beiden Gruppen besserte. Die deutlichste absolute Symptomverbesserung lag bei beiden Gruppen bei der Traurigkeit. Responder zeigten im Langzeitverlauf kurz- und mittelfristig niedrigere Werte in der Fremdevaluation als Non-Responder. Bei beiden Gruppen lag über 31 Tage eine Besserung der Symptomatik vor, die jedoch bei Respondern ausgeprägter war. Nicht zuletzt zeigte sich ein niedrigerer Polygenetischer Risikoscore bei Kontrollpersonen als bei Patienten, und bei Schlafentzugs-Non-Respondern als bei Respondern.

Der für das Ansprechen auf therapeutischen Schlafentzug prädiktive Wert des Alters bei Ersterkrankung an der Depression wurde bisher wenig untersucht und sollte in zukünftige Studien einbezogen werden. Einen prädiktiven Aussagewert könnte ebenso die bessere initiale Stimmung bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern besitzen, die auch im Sinne einer positiven Einstellung gegenüber der Therapie interpretiert werden könnte. Die Erwartungen der Patienten an die Therapie sollten in zukünftigen Studien untersucht werden. Die vorliegenden Daten sprechen darüber hinaus gegen einen Gruppenunterschied in der Besserung einzelner Symptome. Der longitudinale Verlauf deutet an, dass therapeutischer Schlafentzug als Indikator für ein besseres Ansprechen auf andere Therapien dienen könnte. Die vorliegende Studie überprüfte erstmals, ob der Polygenetische Risikoscore für die Depression einen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf therapeutischen Schlafentzug besitzt. Das Ergebnis deutet ein besseres Ansprechen bei Personen mit einer niedrigeren genetischen Last für die Depression an; das höhere Alter bei Ersterkrankung an der Depression stützt diese Annahme.

Trotz zahlreicher Untersuchungen genetischer und molekularer Mechanismen des Schlafentzugs ist dessen genaue Wirkweise nach wie vor unklar. Somit bleibt die Untersuchung der klinischen Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern fundamental, um die Wirkweise dieser Therapie besser zu verstehen. Weitere Forschung des therapeutischen Schlafentzuges sollte sich somit zwar moderner, gentechnischer Methoden bedienen, doch nichtsdestotrotz auch klinische Aspekte weiter analysieren.



## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Ackermann, K., Plomp, R., Lao, O., Middleton, B., Revell, V. L., Skene, D. J., & Kayser, M. (2013). Effect of sleep deprivation on rhythms of clock gene expression and melatonin in humans. *Chronobiology International*, 30(7), 901–909. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.784773>
- Aitken, R. C. (1969). Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(10), 989–993.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th edition). Washington, DC.
- Arnardottir, E. S., Nikonova, E. V., Shockley, K. R., Podtelezchnikov, A. A., Anafi, R. C., Tanis, K. Q., ... Pack, A. I. (2014). Blood-gene expression reveals reduced circadian rhythmicity in individuals resistant to sleep deprivation. *Sleep*, 37(10), 1589–1600. <https://doi.org/10.5665/sleep.4064>
- Baardseth, T. P., Goldberg, S. B., Pace, B. T., Wislocki, A. P., Frost, N. D., Siddiqui, J. R., ... Wampold, B. E. (2013). Cognitive-behavioral therapy versus other therapies: redux. *Clinical Psychology Review*, 33(3), 395–405. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.01.004>
- Barbini, B., Colombo, C., Benedetti, F., Campori, E., Bellodi, L., & Smeraldi, E. (1998). The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Research*, 79(1), 43–50.
- Bauer, M., Adli, M., Bschor, T., Pilhatsch, M., Pfennig, A., Sasse, J., ... Lewitzka, U. (2010). Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology*, 62(1), 36–42. <https://doi.org/10.1159/000314308>
- Baumgartner, A., Gräf, K. J., Kürten, I., Meinhold, H., & Scholz, P. (1990). Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. I.

- Early morning levels of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, LH, FSH, estradiol, and testosterone. *Biological Psychiatry*, 28(7), 556–568.
- Baumgartner, A., Riemann, D., & Berger, M. (1990). Neuroendocrinological investigations during sleep deprivation in depression. II. Longitudinal measurement of thyrotropin, TH, cortisol, prolactin, GH, and LH during sleep and sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 28(7), 569–587.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for Beck depression inventory-II*. San Antonio: Harcourt Brace; 2nd ed edition.
- Beck, Aaron T., Rush, A. J., Shaw, B. F., & Emery, G. (1987). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press. Abgerufen von <https://www.guilford.com/books/Cognitive-Therapy-of-Depression/Beck-Rush-Shaw-Emery/9780898629194>
- Beersma, D. G., & van den Hoofdakker, R. H. (1992). Can non-REM sleep be depressogenic? *Journal of Affective Disorders*, 24(2), 101–108.
- Benedetti, F. (2012). Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(4), 401–411.
- Benedetti, F., Barbini, B., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2007). Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 509–522. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.06.004>
- Benedetti, F., & Colombo, C. (2011). Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology*, 64(3), 141–151. <https://doi.org/10.1159/000328947>
- Benedetti, F., Lucca, A., Brambilla, F., Colombo, C., & Smeraldi, E. (2002). Interleukine-6 serum levels correlate with response to antidepressant sleep deprivation and sleep phase advance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(6), 1167–1170.
- Berger, M., Vollmann, J., Hohagen, F., König, A., Lohner, H., Voderholzer, U., & Riemann, D. (1997). Sleep deprivation combined with consecutive sleep

- phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. *The American Journal of Psychiatry*, 154(6), 870–872. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.870>
- Bickeböller, H., & Fischer, C. (2007). *Einführung in die Genetische Epidemiologie* (1. Aufl.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Abgerufen von [//www.springer.com/de/book/9783540256168](http://www.springer.com/de/book/9783540256168)
- Bojanovský, J., & Chloupková, K. (1966). [Evaluation scale in depressive conditions]. *Psychiatria Et Neurologia*, 151(1), 54–61.
- Boland, E. M., Rao, H., Dinges, D. F., Smith, R. V., Goel, N., Detre, J. A., ... Gehrman, P. R. (2017). Meta-Analysis of the Antidepressant Effects of Acute Sleep Deprivation. *The Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r11332>
- Borbély, A. A., & Wirz-Justice, A. (1982). Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, 1(3), 205–210.
- Borbély, Alexander A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131–143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Bouhuys, A. L., Flentge, F., & Van den Hoofdakker, R. H. (1990). Effects of total sleep deprivation on urinary cortisol, self-rated arousal, and mood in depressed patients. *Psychiatry Research*, 34(2), 149–162.
- Bouhuys, A. L., van den Burg, W., & van den Hoofdakker, R. H. (1995). The relationship between tiredness prior to sleep deprivation and the antidepressant response to sleep deprivation in depression. *Biological Psychiatry*, 37(7), 457–461. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00175-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00175-3)
- Bower, P., Kontopantelis, E., Sutton, A., Kendrick, T., Richards, D. A., Gilbody, S., ... Liu, E. T.-H. (2013). Influence of initial severity of depression on effectiveness

- of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 346, f540.
- Box, G. E. P., & Tidwell, P. W. (1962). Transformation of the Independent Variables. *Technometrics*, Vol 4(4), 513–550.
- Bschor, T., & Baethge, C. (2010). No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(3), 174–179.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01458.x>
- Bunney, B. G., Li, J. Z., Walsh, D. M., Stein, R., Vawter, M. P., Cartagena, P., ...  
 Bunney, W. E. (2015). Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 48–55.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.138>
- Bunney, Blynn G., & Bunney, W. E. (2013). Mechanisms of rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy: clock genes and circadian rhythms. *Biological Psychiatry*, 73(12), 1164–1171.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.07.020>
- Bushey, D., Tononi, G., & Cirelli, C. (2011). Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in *Drosophila*. *Science (New York, N.Y.)*, 332(6037), 1576–1581. <https://doi.org/10.1126/science.1202839>
- Butler, A. C., Chapman, J. E., Forman, E. M., & Beck, A. T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*, 26(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.07.003>
- Churchill, R., Hunot, V., Corney, R., Knapp, M., McGuire, H., Tylee, A., & Wessely, S. (2001). A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 5(35), 1–173.
- Clark, C. P., & Golshan, S. (2007). Polysomnography and criteria for the

- antidepressant response to sleep deprivation. *Journal of Affective Disorders*, 101(1–3), 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.11.020>
- Cobb, B. S., Coryell, W. H., Cavanaugh, J., Keller, M., Solomon, D. A., Endicott, J., ... Fiedorowicz, J. G. (2014). Seasonal Variation of Depressive Symptoms in Unipolar Major Depressive Disorder. *Comprehensive psychiatry*, 55(8), 1891–1899. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.07.021>
- CONVERGE consortium. (2015). Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*, 523(7562), 588–591. <https://doi.org/10.1038/nature14659>
- Coyle, C. M., & Laws, K. R. (2015). The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology*, 30(3), 152–163. <https://doi.org/10.1002/hup.2475>
- Crossley, N. A., & Bauer, M. (2007). Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(6), 935–940.
- Cuijpers, P., Geraedts, A. S., van Oppen, P., Andersson, G., Markowitz, J. C., & van Straten, A. (2011). Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 168(6), 581–592. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10101411>
- da Costa Souza, A., & Ribeiro, S. (2015). Sleep deprivation and gene expression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 25, 65–90. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2014\\_360](https://doi.org/10.1007/7854_2014_360)
- Dallaspezia, S., & Benedetti, F. (2015). Sleep deprivation therapy for depression. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 25, 483–502. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2014\\_363](https://doi.org/10.1007/7854_2014_363)
- David, M. M., Owen, J. A., Abraham, G., Delva, N. J., Southmayd, S. E., Woollorton,

- E., & Lawson, J. S. (2000). Thyroid function and response to 48-hour sleep deprivation in treatment-resistant depressed patients. *Biological Psychiatry*, 48(4), 323–326.
- Davies, S. K., Ang, J. E., Revell, V. L., Holmes, B., Mann, A., Robertson, F. P., ... Skene, D. J. (2014). Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(29), 10761–10766. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402663111>
- Dawson, A. H., & Buckley, N. A. (2016). Pharmacological management of anticholinergic delirium – theory, evidence and practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(3), 516–524. <https://doi.org/10.1111/bcp.12839>
- Demet, E. M., Chicz-Demet, A., Fallon, J. H., & Sokolski, K. N. (1999). Sleep deprivation therapy in depressive illness and Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23(5), 753–784.
- Demirkan, A., Penninx, B. W. J. H., Hek, K., Wray, N. R., Amin, N., Aulchenko, Y. S., ... Middeldorp, C. M. (2011). Genetic risk profiles for depression and anxiety in adult and elderly cohorts. *Molecular Psychiatry*, 16(7), 773–783. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.65>
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung.
- Dopierala, E., & Rybakowski, J. (2015). Sleep deprivation as a method of chronotherapy in the treatment of depression. *Psychiatria Polska*, 49(3), 423–433. <https://doi.org/10.12740/PP/30455>
- Dudbridge, F. (2013). Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores. *PLoS Genetics*, 9(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003348>
- Duncan, W. C., Gillin, J. C., Post, R. M., Gerner, R. H., & Wehr, T. A. (1980). Relationship between EEG sleep patterns and clinical improvement in

- depressed patients treated with sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, 15(6), 879–889.
- Dunlop, B. W., Li, T., Kornstein, S. G., Friedman, E. S., Rothschild, A. J., Pedersen, R., ... Trivedi, M. H. (2011). Concordance between clinician and patient ratings as predictors of response, remission, and recurrence in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(1), 96–103.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.032>
- Edwards, J. G., & Anderson, I. (1999). Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs*, 57(4), 507–533.
- Elsenga, S., & Van den Hoofdakker, R. H. (1987). Response to total sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. *Journal of Psychiatric Research*, 21(2), 151–161.
- Euesden, J., Lewis, C. M., & O'Reilly, P. F. (2015). PRSice: Polygenic Risk Score software. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 31(9), 1466–1468.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu848>
- Fähndrich, E. (1981). Effects of sleep deprivation on depressed patients of different nosological groups. *Psychiatry Research*, 5(3), 277–285.
- Fähndrich, E. (1982). [Sleep deprivation therapy of depressive syndromes in schizophrenic disorders (author's transl)]. *Der Nervenarzt*, 53(5), 279–293.
- Gest, S., Holtmann, M., Bogen, S., Schulz, C., Pniewski, B., & Legenbauer, T. (2016). Chronotherapeutic treatments for depression in youth. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25(2), 151–161. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0720-6>
- Gillin, J. C. (1983). The sleep therapies of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 7(2–3), 351–364.
- Golden, R. N., Gaynes, B. N., Ekstrom, R. D., Hamer, R. M., Jacobsen, F. M., Suppes, T., ... Nemeroff, C. B. (2005). The efficacy of light therapy in the

- treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 162(4), 656–662.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.4.656>
- Grassi Zucconi, G., Cipriani, S., Balgkouranidou, I., & Scattoni, R. (2006). „One night“ sleep deprivation stimulates hippocampal neurogenesis. *Brain Research Bulletin*, 69(4), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.01.009>
- Griefahn, B., Künemund, C., Bröde, P., & Mehnert, P. (2001). Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. <https://doi.org/10.1046/j.1439-054X.2001.01149.x>
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology - revised*. Rockville, MD, U.S.: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
- Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Haug, H. J. (1992). Prediction of sleep deprivation outcome by diurnal variation of mood. *Biological Psychiatry*, 31(3), 271–278.
- Hautzinger, M. (2008). [Psychotherapy of depression]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 51(4), 422–429.  
<https://doi.org/10.1007/s00103-008-0510-0>
- Hegerl, U., Plattner, A., & Möller, H.-J. (2004). Should combined pharmaco- and psychotherapy be offered to depressed patients? A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 254(2), 99–107. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0490-5>
- Hemmeter, U.-M., Hemmeter-Spernal, J., & Krieg, J.-C. (2010). Sleep deprivation in



- depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(7), 1101–1115.  
<https://doi.org/10.1586/ern.10.83>
- Holsboer-Trachsler, E., & Ernst, K. (1986). Sustained antidepressive effect of repeated partial sleep deprivation. *Psychopathology*, 19 Suppl 2, 172–176.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110.
- Hyde, C. L., Nagle, M. W., Tian, C., Chen, X., Paciga, S. A., Wendland, J. R., ... Winslow, A. R. (2016). Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*, 48(9), 1031–1036. <https://doi.org/10.1038/ng.3623>
- Illumina. (2017). Infinium Assay Lab Setup and Procedures Guide. Abgerufen 25. Juli 2018, von [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/infinium\\_assays/infinium/infinium-assay-lab-setup-and-procedures-11322460-02.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium/infinium-assay-lab-setup-and-procedures-11322460-02.pdf)
- Janssens, A. C. J. W., Aulchenko, Y. S., Elefante, S., Borsboom, G. J. J. M., Steyerberg, E. W., & van Duijn, C. M. (2006). Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 8(7), 395–400.  
<https://doi.org/10.109701.gim.0000229689.18263.f4>
- Kedzior, K. K., Gellersen, H. M., Brachetti, A. K., & Berlim, M. T. (2015). Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: An exploratory systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 187, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.033>
- Kendler, K. S., Kessler, R. C., Walters, E. E., MacLean, C., Neale, M. C., Heath, A. C., & Eaves, L. J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an

- episode of major depression in women. *The American Journal of Psychiatry*, 152(6), 833–842. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.6.833>
- Klerman, G., Weissman, M. M., Rounsaville, B., & Chevron, E. S. (1984). *Interpersonal Psychotherapy Of Depression*. New York: Basic Books.
- Kraft, A. M., Willner, P., Gillin, C. G., Janowsky, D., & Neborsky, R. (1984). Changes in thought content following sleep deprivation in depression. *Comprehensive Psychiatry*, 25(3), 283–289.
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108(3), 163–174.
- Kuhs, H., & Tölle, R. (1991). Sleep deprivation therapy. *Biological Psychiatry*, 29(11), 1129–1148.
- Lam, R., & J. Levitt, A. (1999). Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder. *The Canadian Journal of Diagnosis Supplement*, October.
- Larsen, J. K., Lindberg, M. L., & Skovgaard, B. (1976). Sleep deprivation as treatment for endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 54(3), 167–173.
- Levine, M. E., Crimmins, E. M., Prescott, C. A., Phillips, D., Arpawong, T. E., & Lee, J. (2014). A polygenic risk score associated with measures of depressive symptoms among older adults. *Biodemography and Social Biology*, 60(2), 199–211. <https://doi.org/10.1080/19485565.2014.952705>
- Lim, J., & Dinges, D. F. (2010). A Meta-Analysis of the Impact of Short-Term Sleep Deprivation on Cognitive Variables. *Psychological Bulletin*, 136(3), 375–389. <https://doi.org/10.1037/a0018883>
- Linde, K., Berner, M. M., & Kriston, L. (2008). St John's wort for major depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD000448.

- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000448.pub3>
- MacGillivray, S., Arroll, B., Hatcher, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., ... Crombie, I. (2003). Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7397), 1014. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7397.1014>
- Maes, M., Meltzer, H. Y., Bosmans, E., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R., & Desnyder, R. (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 34(4), 301–309.
- Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke, S., Wray, N. R., Lewis, C. M., Hamilton, S. P., Weissman, M. M., ... Sullivan, P. F. (2013). A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, 18(4), 497–511. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.21>
- Maneeton, N., Maneeton, B., Eurviriyakul, K., & Srisurapanont, M. (2013). Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 1053–1062. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S46849>
- Manolio, T. A. (2010). Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *The New England Journal of Medicine*, 363(2), 166–176. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0905980>
- Maret, S., Dorsaz, S., Gurcel, L., Pradervand, S., Petit, B., Pfister, C., ... Tafti, M. (2007). Homer1a is a core brain molecular correlate of sleep loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(50), 20090–20095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710131104>

- Markowitz, J. S., Donovan, J. L., DeVane, C. L., Taylor, R. M., Ruan, Y., Wang, J.-S., & Chavin, K. D. (2003). Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*, 290(11), 1500–1504. <https://doi.org/10.1001/jama.290.11.1500>
- Martiny, K., Refsgaard, E., Lund, V., Lunde, M., Sørensen, L., Thougard, B., ... Bech, P. (2012). A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(9), 1234–1242. <https://doi.org/10.4088/JCP.11m07625>
- Martiny, K., Refsgaard, E., Lund, V., Lunde, M., Sørensen, L., Thougard, B., ... Bech, P. (2013). The Day-to-Day Acute Effect of Wake Therapy in Patients with Major Depression Using the HAM-D6 as Primary Outcome Measure: Results from a Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE*, 8(6), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067264>
- Massart, R., Freyburger, M., Suderman, M., Paquet, J., El Helou, J., Belanger-Nelson, E., ... Mongrain, V. (2014). The genome-wide landscape of DNA methylation and hydroxymethylation in response to sleep deprivation impacts on synaptic plasticity genes. *Translational Psychiatry*, 4, e347. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.120>
- Minkel, J., Moreta, M., Muto, J., Htaik, O., Jones, C., Basner, M., & Dinges, D. (2014). Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 33(11), 1430–1434. <https://doi.org/10.1037/a0034219>
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 134, 382–389.

- Nakken, K. O., Solaas, M. H., Kjeldsen, M. J., Friis, M. L., Pellock, J. M., & Corey, L. A. (2005). Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & Behavior: E&B*, 6(1), 85–89.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.11.003>
- Navrady, L. B., Adams, M. J., Chan, S. W. Y., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ritchie, S. J., & McIntosh, A. M. (2017). Genetic risk of major depressive disorder: the moderating and mediating effects of neuroticism and psychological resilience on clinical and self-reported depression. *Psychological Medicine*, 1–10.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291717003415>
- Naylor, M. W., King, C. A., Lindsay, K. A., Evans, T., Armelagos, J., Shain, B. N., & Greden, J. F. (1993). Sleep deprivation in depressed adolescents and psychiatric controls. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 32(4), 753–759.
- Nelson, J. C., Baumann, P., Delucchi, K., Joffe, R., & Katona, C. (2014). A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 168, 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.053>
- Nierenberg, A. A., Fava, M., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., McGrath, P. J., ... Rush, A. J. (2006). A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1519–1530; quiz 1665.  
<https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.9.1519>
- Nissen, C., Feige, B., König, A., Voderholzer, U., Berger, M., & Riemann, D. (2001). Delta sleep ratio as a predictor of sleep deprivation response in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 35(3), 155–163.
- Orozco-Solis, R., Montellier, E., Aguilar-Arnal, L., Sato, S., Vawter, M. P., Bunney, B.

- G., ... Sassone-Corsi, P. (2017). A Circadian Genomic Signature Common to Ketamine and Sleep Deprivation in the Anterior Cingulate Cortex. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1176>
- Peretti, S., Judge, R., & Hindmarch, I. (2000). Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 403, 17–25.
- Pflug, B., & Tölle, R. (1971a). Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *International Pharmacopsychiatry*, 6(3), 187–196.
- Pflug, B., & Tölle, R. (1971b). [Therapy of endogenous depressions using sleep deprivation. Practical and theoretical consequences]. *Der Nervenarzt*, 42(3), 117–124.
- Ramaker, M. J., & Dulawa, S. C. (2017). Identifying fast-onset antidepressants using rodent models. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.36>
- Rane, L. J., Fekadu, A., Wooderson, S., Poon, L., Markopoulou, K., & Cleare, A. J. (2010). Discrepancy between subjective and objective severity in treatment-resistant depression: prediction of treatment outcome. *Journal of Psychiatric Research*, 44(15), 1082–1087.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.020>
- Reinink, E., Bouhuys, A. L., Gordijn, M. C., & Van Den Hoofdakker, R. H. (1993). Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation of depressed patients: longitudinal versus single day assessment of diurnal mood variation. *Biological Psychiatry*, 34(7), 471–481.
- Reinink, E., Bouhuys, N., Wirz-Justice, A., & van den Hoofdakker, R. (1990). Prediction of the antidepressant response to total sleep deprivation by diurnal variation of mood. *Psychiatry Research*, 32(2), 113–124.
- Riemann, D., & Berger, M. (1990). The effects of total sleep deprivation and

- subsequent treatment with clomipramine on depressive symptoms and sleep electroencephalography in patients with a major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81(1), 24–31.
- Rietschel, M., Mattheisen, M., Frank, J., Treutlein, J., Degenhardt, F., Breuer, R., ... Cichon, S. (2010). Genome-wide association-, replication-, and neuroimaging study implicates HOMER1 in the etiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 68(6), 578–585. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.038>
- Roepke, A. M., & Seligman, M. E. P. (2016). Depression and prospection. *The British Journal of Clinical Psychology*, 55(1), 23–48. <https://doi.org/10.1111/bjc.12087>
- Rudolf, G. A., & Tölle, R. (1978). Sleep deprivation and circadian rhythm in depression. *Psychiatria Clinica*, 11(4), 198–212.
- Sack, D. A., Duncan, W., Rosenthal, N. E., Mendelson, W. E., & Wehr, T. A. (1988). The timing and duration of sleep in partial sleep deprivation therapy of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77(2), 219–224.
- Sahlem, G. L., Kalivas, B., Fox, J. B., Lamb, K., Roper, A., Williams, E. N., ... Short, E. B. (2014). Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study. *Journal of Psychiatric Research*, 59, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.015>
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schulte, W. (1959). [Sequelae of sleep deprivation]. *Medizinische Klinik*, 54(20), 969–973.
- Serchov, T., Heumann, R., van Calker, D., & Biber, K. (2016). Signaling pathways regulating Homer1a expression: implications for antidepressant therapy.

- Biological Chemistry*, 397(3), 207–214. <https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0267>
- Steinberg, H., & Hegerl, U. (2014). Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders. *Sleep Medicine*, 15(9), 1159–1164. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.027>
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1552–1562. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
- Suzuki, M., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Uchiyama, M., Colombo, C., & Benedetti, F. (2016). Discrepancy between subjective and objective severity as a predictor of response to chronotherapeutics in bipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 204, 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.044>
- Suzuki, M., Dallaspezia, S., Locatelli, C., Uchiyama, M., Colombo, C., & Benedetti, F. (2018). Does early response predict subsequent remission in bipolar depression treated with repeated sleep deprivation combined with light therapy and lithium? *Journal of Affective Disorders*, 229, 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.066>
- Svanborg, P., & Asberg, M. (2001). A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Journal of Affective Disorders*, 64(2–3), 203–216.
- Svendsen, K. (1976). Sleep deprivation therapy in depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 54(3), 184–192.
- Szegedi, A., Müller, M. J., Angheliescu, I., Klawe, C., Kohnen, R., & Benkert, O. (2003). Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64(4), 413–420.
- Szuba, M. P., Baxter, L. R., Fairbanks, L. A., Guze, B. H., & Schwartz, J. M. (1991).



- Effects of partial sleep deprivation on the diurnal variation of mood and motor activity in major depression. *Biological Psychiatry*, 30(8), 817–829.
- Taylor, D., Sparshatt, A., Varma, S., & Olofinjana, O. (2014). Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *The BMJ*, 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1888>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>
- Trautmann, N., Foo, J. C., Frank, J., Witt, S. H., Streit, F., Treutlein, J., ... Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2018). Response to therapeutic sleep deprivation: a naturalistic study of clinical and genetic factors and post-treatment depressive symptom trajectory. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0092-y>
- UK ECT Review Group. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 361(9360), 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- van den Burg, W., & van den Hoofdakker, R. H. (1975). Total sleep deprivation on endogenous depression. *Archives of General Psychiatry*, 32(9), 1121–1125.
- Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K., & Walker, M. (1975). REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Archives of General Psychiatry*, 32(6), 765–777.
- Volpi-Abadie, J., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2013). Serotonin Syndrome. *The Ochsner Journal*, 13(4), 533–540.
- Wampold, B. E., Minami, T., Baskin, T. W., & Callen Tierney, S. (2002). A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus „other therapies“ for depression. *Journal of Affective Disorders*, 68(2–3), 159–165.

- Wehr, T. A., & Wirz-Justice, A. (1981). Internal coincidence model for sleep deprivation and depression (S. 26–33).
- Wehr, T. A., Wirz-Justice, A., Goodwin, F. K., Duncan, W., & Gillin, J. C. (1979). Phase advance of the circadian sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science (New York, N.Y.)*, 206(4419), 710–713.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England)*, 382(9904), 1575–1586.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61611-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61611-6)
- Wiegand, M., Riemann, D., Schreiber, W., Lauer, C. J., & Berger, M. (1993). Effect of morning and afternoon naps on mood after total sleep deprivation in patients with major depression. *Biological Psychiatry*, 33(6), 467–476.
- Winter, B. (2013). Linear models and linear mixed effects models in R with linguistic applications. *arXiv:1308.5499 [cs]*. Abgerufen von <http://arxiv.org/abs/1308.5499>
- Wirz-Justice, A., & Van den Hoofdakker, R. H. (1999). Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biological Psychiatry*, 46(4), 445–453.
- Wisor, J. P., Pasumarthi, R. K., Gerashchenko, D., Thompson, C. L., Pathak, S., Sancar, A., ... Kilduff, T. S. (2008). Sleep deprivation effects on circadian clock gene expression in the cerebral cortex parallel electroencephalographic differences among mouse strains. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(28), 7193–7201.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1150-08.2008>
- Witt, S., Dukal, H., Hohmeyer, C., Radosavljevic-Bjelic, S., Schendel, D., Frank, J., ... Rietschel, M. (2016). Biobank of Psychiatric Diseases Mannheim – BioPsy.

- Open Journal of Bioresources*, 3(1). <https://doi.org/10.5334/ojb.18>
- Wittchen, H. U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1999). SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. *IDCL Internationale Diagnosen Checklisten für DSM-IV und ICD-10*, (28). <https://doi.org/10.1026//0084-5345.28.1.68>
- World Health Organisation [WHO]. (2017a). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Abgerufen 20. Dezember 2017, von [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/)
- World Health Organisation [WHO]. (2017b, Februar). WHO | Depression. Abgerufen 28. November 2017, von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- World Health Organization [WHO]. (1993). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. Abgerufen von <http://www.who.int/iris/handle/10665/37108>
- Wray, N. R., Lee, S. H., Mehta, D., Vinkhuyzen, A. A. E., Dudbridge, F., & Middeldorp, C. M. (2014). Research review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 55(10), 1068–1087. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12295>
- Wu, J. C., & Bunney, W. E. (1990). The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, 147(1), 14–21. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.14>

## 7 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname:	Trautmann, Nina
Geburtsdatum:	27.06.1991
Geburtsort:	Ottweiler

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

12.12.2016	Approbation als Ärztin
05. - 06.12.2016	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2015 - 2016	Praktisches Jahr an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
15.10.2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2012 - 2015	Hauptstudium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
14.09.2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2010 - 2012	Grundstudium Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

### SCHULISCHER WERDEGANG

23.06.2009	Erhalt der Allgemeinen Hochschulreife
2001 - 2009	Gymnasium Ottweiler
1997 - 2001	Grundschule Steinbach

## 8 DANKSAGUNG

Prof. (apl.) Dr. med. Michael Deuschle danke ich sehr für die Überlassung des spannenden Themas dieser Arbeit, sowie für die herausragende Betreuung in einer stets wertschätzenden und herzlichen Art, sowie für die dauerhafte Offenheit bei Fragen und Gesprächsbedarf.

Ebenso möchte ich Prof. Dr. med. Marcella Rietschel Dank aussprechen, von der ich viel über wissenschaftliches Arbeiten lernen durfte. Besonderer Dank geht ebenso an Dr. M.Sc. Jerome Foo: Zum Einen für die Kooperation bei der Erstellung unseres gemeinsamen Artikels, und zum Anderen auch für die ausgezeichnete Hilfe bei statistischen Angelegenheiten, sowie für die Beratung darüber hinaus.

Ich danke darüber hinaus PD Dr. sc. hum. Stephanie Witt und Josef Frank ebenso für die hervorragende Zusammenarbeit und für die Offenheit bei jeglichen Fragen.

Mein Dank geht außerdem an Dipl.-Biologin Helene Dukal, Christine Hohmeyer und Susanne Laubender für die Durchführung der Laboranalytik und die freundliche Begleitung während der Datenerhebung und darüber hinaus.

Besonderer Dank geht selbstverständlich an alle Studienteilnehmer, ohne deren Einsatz das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit. Ohne das so herzliche Arbeitsklima das diese schaffen, hätte ich nie die Kraft gefunden, um diese Arbeit parallel zur Berufstätigkeit fertig zu stellen.

Ebenso danke ich meinem Partner Kevin Christmann, meiner Mutter Eva Trautmann sowie meiner geschätzten Kollegin Naciye Aksöz für die Durchsicht dieser Arbeit und für die langjährige Unterstützung beim Erstellen derselben.

Die vorliegende Inauguraldissertation entstand im Zeitraum von 2013 bis 2018 am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Ohne die Unterstützung der oben genannten Personen wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht realisierbar gewesen.